

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002610

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-045383
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 2 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 4 5 3 8 3

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 4 5 3 8 3
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 麒麟麦酒株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願		
【整理番号】	14650001		
【提出日】	平成16年 2月20日		
【あて先】	特許庁長官殿		
【国際特許分類】	C07D		
【発明者】			
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地	麒麟麦酒株式会社	医薬探索研究所
【氏名】	清水 清		
【発明者】			
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地	麒麟麦酒株式会社	医薬探索研究所
【氏名】	清水 寿通		
【発明者】			
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地	麒麟麦酒株式会社	医薬探索研究所
【氏名】	川上 和成		
【発明者】			
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地	麒麟麦酒株式会社	医薬探索研究所
【氏名】	名小路 昌祥		
【発明者】			
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地	麒麟麦酒株式会社	医薬探索研究所
【氏名】	酒井 輝行		
【特許出願人】			
【識別番号】	000253503		
【住所又は居所】	東京都中央区新川二丁目10番1号		
【氏名又は名称】	麒麟麦酒株式会社		
【代理人】			
【識別番号】	100075812		
【弁理士】			
【氏名又は名称】	吉 武 賢 次		
【選任した代理人】			
【識別番号】	100091487		
【弁理士】			
【氏名又は名称】	中 村 行 孝		
【選任した代理人】			
【識別番号】	100094640		
【弁理士】			
【氏名又は名称】	紺 野 昭 男		
【選任した代理人】			
【識別番号】	100107342		
【弁理士】			
【氏名又は名称】	横 田 修 孝		
【選任した代理人】			
【識別番号】	100111730		
【弁理士】			
【氏名又は名称】	伊 藤 武 泰		

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

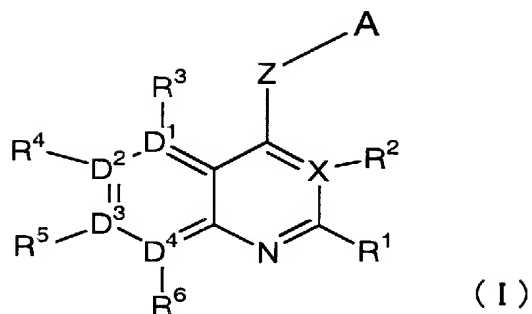
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1】

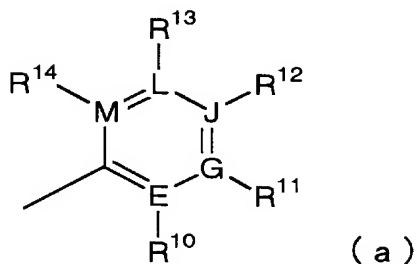


(I)

【上記式 (I) 中、

A は、下記式 (a) の基を表し：

【化 2】



(a)

Z は、 $-O-$ 、 $-N(-R^Z)-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し（ここで R^Z は、水素原子または非置換の C 1-4 アルキル基を表す）、

D 1、D 2、D 3、D 4、X、E、G、J、L、および M は、同一または異なっているもよく、C または N を表し、

R 1 ~ R 6、および R 10 ~ R 14 は、同一または異なっているもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C 1-6 アルキル基；
- (7) C 2-6 アルケニル基；
- (8) C 2-6 アルキニル基；
- (9) C 1-6 アルコキシ基；
- (10) C 1-6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の (6) C 1-6 アルキル基、(7) C 2-6 アルケニル基、(8) C 2-6 アルキニル基、(9) C 1-6 アルコキシ基、および (10) C 1-6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1-4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、
- (V) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1－4アルキル基は、水酸基、またはC 1－4アルコキシ基に置換されていてもよい）

により置換されていてもよい}；

(1 1) $-NR^aR^b$ 基；

(1 2) $-CO-OR^c$ 基；

(1 3) $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(1 1)～(1 3)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4アルキル基を表し、さらにこのC 1－4アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C 1－4アルコキシ基、

(d) C 1－4アルキル基、C 1－4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4アルキル基に置換されていてもよい）

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1－4アルキル基、C 1－4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有してもよい}；

(1 4) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(1 5) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(1 6) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(1 4)炭素環式基、(1 5)複素環式基、および(1 6)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1－4アルキル基、(vii) C 2－4アルケニル基、(viii) C 2－4アルキニル基、(ix) C 1－4アルコキシ基、(x) C 1－4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4アルキル基を表す）により置換されていてもよい}、を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1－4アルキル基、(vii) C 2－4アルケニル基、(viii) C 2－4アルキニル基、(ix) C 1－4アルコキシ基、(x) C 1－4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4アルキル基を表す）により置換されていてもよく、

ただし、 $R^2 \sim R^6$ 、および $R^{10} \sim R^{14}$ のうち、それが結合する D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子である場合には、

I) R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12) $-CO-OR^c$ 基、(13) $-CO-NR^dR^e$ 基(このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されていてもよい $C1-4$ アルキル基である)、(14)炭素環式基、(15)複素環式基(このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する)、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6) $C1-6$ アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。

【請求項2】

$D^1 \sim D^4$ の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

D^1 が窒素原子を表し、かつ、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

D^2 が窒素原子を表し、かつ、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式(a)の基において、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表す、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^{10} が水素原子を表し、かつ

R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、 $C1-4$ アルキル基、および $C1-4$ アルコキシ基からなる群より選択される、請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^{14} が、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基である、請求項2～7のいずれか一項に記載の化合物。

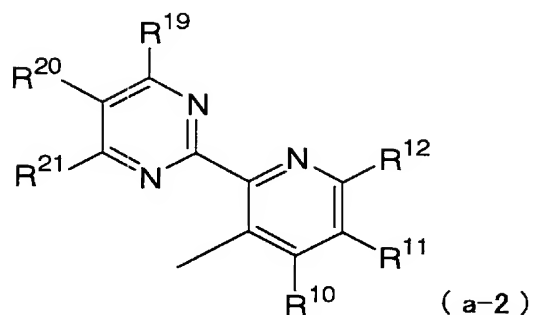
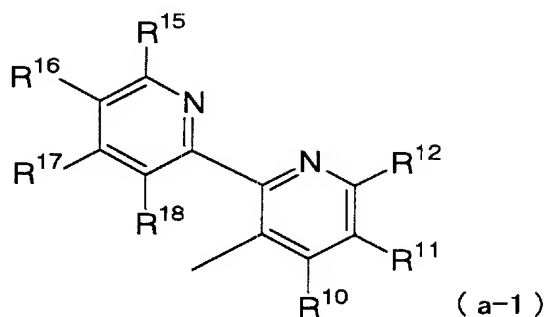
【請求項9】

R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

Aが、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す、請求項2～9のいずれか一項に記載の化合物：

【化3】



[上記式中、

R¹⁰～R¹²は、請求項1の定義と同義であり、

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C1-4アルキル基、(vii)C2-4アルケニル基、(viii)C2-4アルキニル基、(ix)C1-4アルコキシ基、(x)C1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す）を表す】

【請求項11】

式(a-1)または式(a-2)の基において、R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R¹⁰が水素原子を表し、

R¹¹およびR¹²が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ

式(a-1)または式(a-2)の基中のR¹⁵～R¹⁸およびR¹⁹～R²¹が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項13】

R¹⁰が水素原子を表し、

R¹¹およびR¹²が、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、かつ

式(a-1)または式(a-2)の基中のR¹⁵～R¹⁸およびR¹⁹～R²¹が全て、水素原子である、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項14】

R¹⁰が水素原子を表し、かつ

R¹¹およびR¹²が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物。

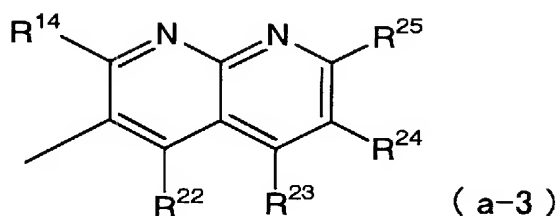
【請求項15】

R¹¹およびR¹²が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Aが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物：

【化4】



【上記式中、

R¹⁴は、請求項1の定義と同義であり、

R²²～R²⁵は、同一または異なってもよく、(0)水素原子、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C1-4

アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているもよく、水素原子、または C 1－4 アルキル基を表す）を表す】。

【請求項 17】

式(a-3)の基中 $\text{R}^{22} \sim \text{R}^{25}$ が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、および C 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

式(a-3)の基中 $\text{R}^{22} \sim \text{R}^{25}$ が全て、水素原子を表す、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{14} が、

置換されていてもよい、C 1－4 アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す、請求項 16 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{14} が、非置換 C 1－4 アルキル基を表す、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

X が炭素原子を表し、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す、請求項 2 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

D^1 が窒素原子を表して、 $\text{D}^2 \sim \text{D}^4$ が全て炭素原子を表し、かつ

R^6 が水素原子を表す、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

D^2 が窒素原子を表して、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表し、かつ

R^3 が水素原子またはハロゲン原子を表して、 R^6 が水素原子を表す、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 が全て、水素原子を表す、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^4 および R^5 が、同一または異なっているもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C 1－6 アルキル基；

(9) C 1－6 アルコキシ基；

(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基；

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の 8 ～ 12 員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、これらの基はそれぞれ、請求項 1 に従って置換されていてもよい）

を表す、請求項 2 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

Z が $-\text{O}-$ を表す、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

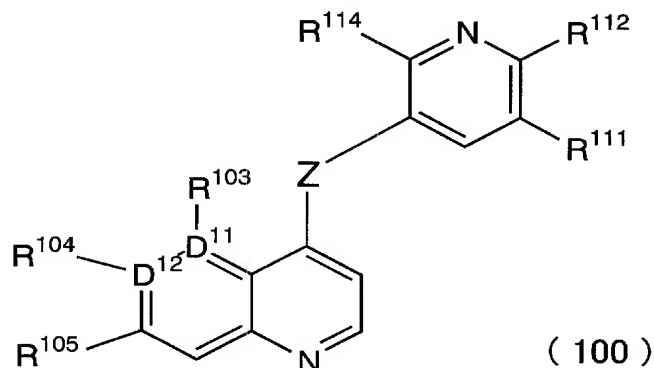
【請求項 28】

Xが炭素原子である、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

式 (I) が下記式 (100) で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 5】



(100)

【上記式 (100) 中、

Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し、

D¹¹ および D¹² のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R¹⁰³ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R¹⁰⁴ および R¹⁰⁵ は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C₁－6 アルキル基；

(9) C₁－6 アルコキシ基；

(12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基；

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項 1 に従って置換されていてもよい)

を表し、

R¹¹¹ および R¹¹² は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁－4 アルキル基、および C₁－4 アルコキシ基からなる群より選択され、

R¹¹⁴ は、

(14') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基；

(15') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環式基；または

(16') ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の (14') 炭素環式基、(15') 複素環式基、および (16') ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基 (ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C₁－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C₁－4 アルキル基、(vii) C₂－4 アルケニル基、(viii) C₂－4 アルキニル基、(ix) C₁－4 アルコキシ基、(x) C₁－4 アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基 (ここで、R^f、R^g、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、または C₁－4 アルキル基を表す) により置換されていてもよい}、

を表す】。

【請求項 30】

Z が、—O—を表す、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹⁰³ が、水素原子を表す、請求項 29 または 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

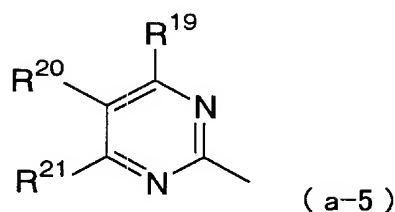
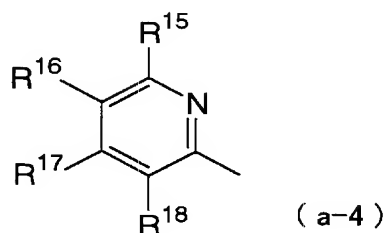
R¹¹¹ および R¹¹² が共にメチル基を表すか、または

R¹¹¹ が水素原子を表して、かつ R¹¹² がエチル基を表す、請求項 29 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R¹¹⁴ が、下記の式 (a-4) または式 (a-5) の基を表す、請求項 29 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 6】



【上記式中、

R¹⁵ ～ R¹⁸、および R¹⁹ ～ R²¹ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、および C 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される】。

【請求項 34】

R¹⁵ ～ R¹⁸、および R¹⁹ ～ R²¹ が全て、水素原子を表す、請求項 33 に記載の化合物。

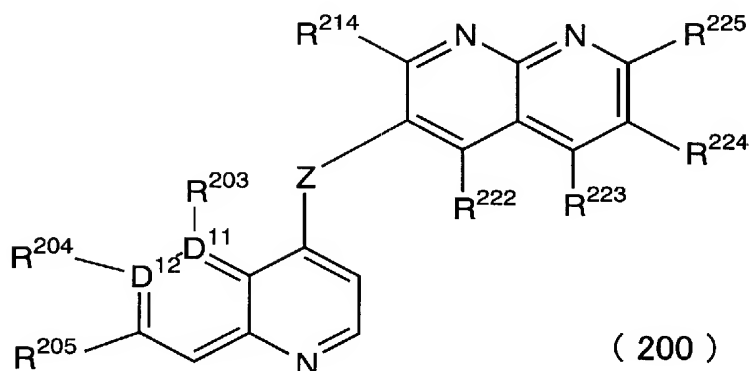
【請求項 35】

R¹⁰⁴ および R¹⁰⁵ が共に、水素原子を表す、請求項 29 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

式 (I) が下記式 (200) で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 7】



【上記式 (200) 中、

Z は、—O—、—NH—、—S—または—C(=O)—を表し、

D¹₁ および D¹₂ のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、
R²₀₃ は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、
R²₀₄ および R²₀₅ は、同一または異なっているもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C¹—6 アルキル基；

(9) C¹—6 アルコキシ基；

(12) —CO—OR^c 基；

(13) —CO—NR^dR^e 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項 1 に従って置換されているもよい)

を表し、

R²₂₂～R²₂₅ は、同一または異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、C¹—4 アルキル基、および C¹—4 アルコキシ基からなる群より選択され、

R²₁₄ は、

非置換 C¹—4 アルキル基、

置換されているもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されているもよい、ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す]。

【請求項 37】

Z が—O—を表す、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R²₀₃ が、水素原子を表す、請求項 36 または 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

R²₂₂～R²₂₅ が全て、水素原子を表す、請求項 36～38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R²₁₄ が、フェニル基を表す、請求項 36～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

R²₁₄ が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項 36～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R²₀₄ および R²₀₅ が共に、水素原子を表す、請求項 36～41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

D¹～D⁴ が全て炭素原子を表し、

R¹ および R² が水素原子を表し、かつ

R³ および R⁶ が、同一または異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、または C¹—4 アルキル基を表し、かつ

R⁴ および R⁵ が、同一または異なっているもよく、

(4) シアノ基；

(5) ニトロ基；

(12) —CO—OR^c 基；

(13) —CO—NR^dR^e 基；

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC¹—4アルキル基を表し、このとき、R

d および R^e はその少なくとも一方は C 1－4 アルキル基であり、さらにこの C 1－4 アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C 1－4 アルコキシ基、

(d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）

により置換されていてもよい}、

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C 1－4 アルキル基、(vii)C 2－4 アルケニル基、(viii)C 2－4 アルキニル基、(ix)C 1－4 アルコキシ基、(x)C 1－4 アルキルチオ基、(xi)－CO－OR^f基、または、(xii)－CO－NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す）により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも 1 つの置換基を有する}

を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 44】

R⁴ および R⁵ が、

不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、または

ニ環性の不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）

を表す、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

L が窒素原子を表し、E、G、J および M が炭素原子を表す、請求項 43 または 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

R¹⁴ が、

(6) C 1－6 アルキル基；

(ここで、このアルキル基は、請求項 1 に従って置換されていてもよい)

(14'') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基；

(15'') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環式基；または

(16'') ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基；

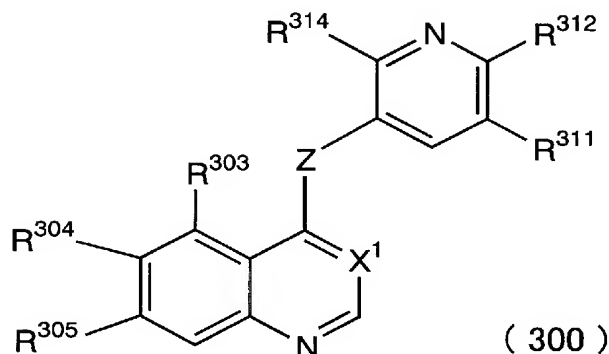
{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C 1－4 アルキル基、(vii)C 2－4 アルケニル基、(viii)C 2－4 アルキニル基、(ix)C 1－4 アルコキシ基、(x)C 1－4 アルキルチオ基、(xi)－CO－OR^f基、または、(xii)－CO－NR^gR

^h基（ここで、^fR、^gR、および^hRは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4アルキル基を表す）により置換されていてもよい}、を表す、請求項4 3～4 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4 7】

式（I）が下記式（3 0 0）で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化8】



【上記式（3 0 0）中、

¹Xは、CHまたはNを表し、

Zは、－O－、－NH－、－S－または－C(=O)－を表し、

^{3 0 3}Rは、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1－4アルキル基を表し、

^{3 0 4}Rおよび^{3 0 5}Rは、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C 1－6アルキル基；

(9) C 1－6アルコキシ基；

(1 2) －CO－OR^c基；

(1 3) －CO－NR^dR^e基；

(1 4) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(1 5) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(1 6) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～1 2員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい）

を表し、

^{3 1 1}Rおよび^{3 1 2}Rは共にメチル基を表すか、または、^{3 1 1}Rは水素原子を表して、かつ^{3 1 2}Rはエチル基を表し、かつ

^{3 1 4}Rが、不飽和の6員の複素環式基を表す{ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1－4アルキル基、(vii) C 2－4アルケニル基、(viii) C 2－4アルキニル基、(ix) C 1－4アルコキシ基、(x) C 1－4アルキルチオ基、(xi) －CO－OR^f基、または、(xii) －CO－NR^gR^h基（ここで、^fR、^gR、および^hRは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4アルキル基を表す）により置換されていてもよい}】。

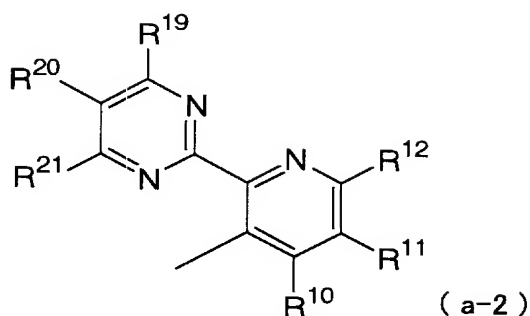
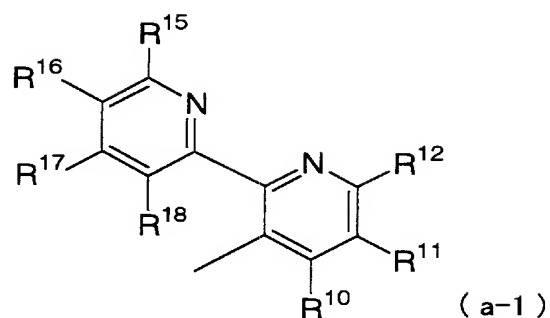
【請求項4 8】

Zが、－O－を表し、

^{3 0 3}Rが、水素原子を表し、かつ

R³¹⁴が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項47に記載の化合物：

【化9】



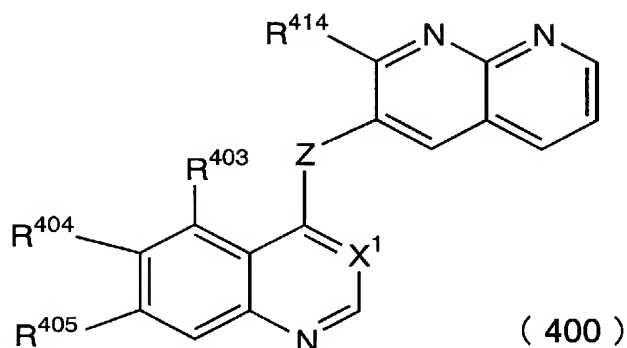
【上記式中、

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される】。

【請求項49】

式(I)が下記式(400)で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化10】



【上記式(400)中、

X¹は、CHまたはNを表し、

Zは、-O-、-NH-、-S-または-C(=O)-を表し、

R⁴⁰³は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、

R⁴⁰⁴およびR⁴⁰⁵は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6アルキル基；

(9) C1-6アルコキシ基；

(12) -CO-OR^c基；

(13) -CO-NR^dR^e基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項1に従って置換されていてもよい)

を表し、

R⁴¹⁴は、

(6) C 1－6 アルキル基；
 (ここで、このアルキル基は、請求項 1 に従って置換されていてもよい)
 (1 4 ' ') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基；
 (1 5 ' ') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環式基；または
 (1 6 ' ') ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 1 0 員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(1 4 ' ') 炭素環式基、(1 5 ' ') 複素環式基、および(1 6 ' ') ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、または C 1－4 アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、を表す]。

【請求項 5 0】

Z が、 $-O-$ を表し、

R^{403} が、水素原子を表し、かつ

R^{414} が、

不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)、または

ニ環性の不飽和の 9 もしくは 1 0 員の炭素環式基もしくは複素環式基(ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す、請求項 4 9 に記載の化合物。

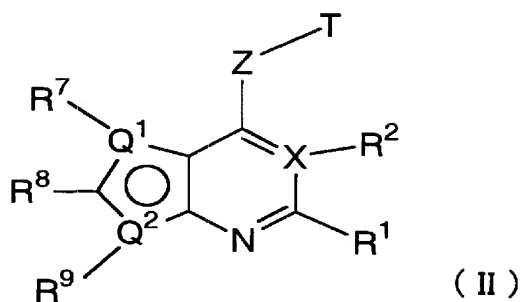
【請求項 5 1】

化合物 1～2 7、3 0、3 1、3 7～7 0、7 3、7 4 および 8 1～1 7 7 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1 1】



[上記式(II)中、

T は、飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、

ここでこの基 T は、下記の(2)～(1 6)の基により置換されていてもよく：

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(4) シアノ基；

(5) ニトロ基；

- (6) C 1-6 アルキル基；
- (7) C 2-6 アルケニル基；
- (8) C 2-6 アルキニル基；
- (9) C 1-6 アルコキシ基；
- (10) C 1-6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6) C 1-6 アルキル基、(7) C 2-6 アルケニル基、(8) C 2-6 アルキニル基、(9) C 1-6 アルコキシ基、および(10) C 1-6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1-4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1-4 アルキル基は、水酸基、またはC 1-4 アルコキシ基に置換されていてもよい)により置換されていてもよい}；

- (11) -NR^aR^b基；
- (12) -CO-OR^c基；
- (13) -CO-NR^dR^e基；

{ここで、前記(11)～(13)の基中の、R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-4 アルキル基を表し、さらにこのC 1-4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C 1-4 アルコキシ基、

(d) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキル基に置換されていてもよい)により置換されていてもよく、

さらに、R^dおよびR^eはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

- (14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；
- (15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または
- (16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基、および(16) ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1-4 アルキル基、(vii) C 2-4 アルケニル基、(viii) C 2-4 アルキニル基、(ix) C 1-4 アルコキシ基、(x) C 1-4 アルキルチオ基、(xi) -CO-OR^f基、または、(xii) -CO-NR^gR^h基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-4 アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

基T上の隣接する2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和

または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1-4 アルキル基、(vii) C 2-4 アルケニル基、(viii) C 2-4 アルキニル基、(ix) C 1-4 アルコキシ基、(x) C 1-4 アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1-4 アルキル基を表す）により置換されていてもよく、

Q^1 、および Q^2 は、同一または異なっているとしてもよく、C、S、OまたはNを表し、

Xは、CまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-N(-R^Z)-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し（ここで R^Z は、水素原子または非置換のC 1-4 アルキル基を表す）、

R^1 、 R^2 、および $R^7 \sim R^9$ は、同一または異なっているとしてもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C 1-6 アルキル基；
- (7) C 2-6 アルケニル基；
- (8) C 2-6 アルキニル基；
- (9) C 1-6 アルコキシ基；
- (10) C 1-6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6) C 1-6 アルキル基、(7) C 2-6 アルケニル基、(8) C 2-6 アルキニル基、(9) C 1-6 アルコキシ基、および(10) C 1-6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1-4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1-4 アルキル基は、水酸基、またはC 1-4 アルコキシ基に置換されていてもよい）により置換されていてもよい}；

- (11) $-NR^aR^b$ 基；
- (12) $-CO-OR^c$ 基；
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(11)~(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1-4 アルキル基を表し、さらにこのC 1-4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C 1-4 アルコキシ基、

(d) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4 アルキ

ル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の 3～9 員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1 以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっている水素原子、または C 1－4 アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表し、

Q^1 および Q^2 を含む式(II)中の 5 員環部分は芳香環を表し、

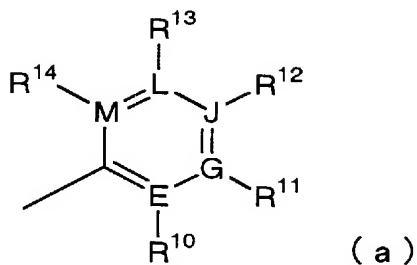
ただし、X が窒素原子である場合には、 R^2 は存在せず、かつ、

R^7 および R^9 のうち、それが結合する Q^1 および Q^2 が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する Q^1 および Q^2 が共に窒素原子であるときはそのいずれか一方は存在しない]。

【請求項 53】

T が、下記式(a)の基を表す、請求項 52 に記載の化合物：

【化 12】



【上記式中、

E、G、J、L、および M は、同一または異なっている C または N を表し、かつ

$R^{10} \sim R^{14}$ は、同一または異なっているよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(4) シアノ基；

(5) ニトロ基；

(6) C 1－6 アルキル基；

(7) C 2－6 アルケニル基；

(8) C 2－6 アルキニル基；

(9) C 1－6 アルコキシ基；

(10) C 1－6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6)C 1－6 アルキル基、(7)C 2－6 アルケニル基、(8)

C 2－6 アルキニル基、(9) C 1－6 アルコキシ基、および(10) C 1－6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1－4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1－4 アルキル基は、水酸基、またはC 1－4 アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}；

- (11) $-NR^aR^b$ 基；
- (12) $-CO-OR^c$ 基；
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(11)～(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、さらにこのC 1－4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C 1－4 アルコキシ基、

(d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

- (14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；
- (15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

- (16) 二環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基(ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、を表し、

R^{10} と R^{11} 、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{13} 、および R^{13} と R^{14} とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニ

ル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または C 1－4 アルキル基を表す）により置換されているいてもよく、

ただし、 $\text{R}^{10} \sim \text{R}^{14}$ のうち、それが結合する E、G、J、L、および M が窒素原子であるものは存在しない】。

【請求項 5 4】

Q^1 が硫黄原子を表し、かつ Q^2 が炭素原子を表す、請求項 5 2 または 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

Q^1 が炭素原子を表し、かつ Q^2 が硫黄原子を表す、請求項 5 2 または 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

式 (a) の基において、E、G、J、L、および M のうちのいずれか一つが窒素原子を表し、他のものがいずれも炭素原子を表す、請求項 5 3 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

L が窒素原子が表し、E、G、J および M が炭素原子を表す、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

R^{10} が水素原子を表し、かつ

R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、および C 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される、請求項 5 3 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

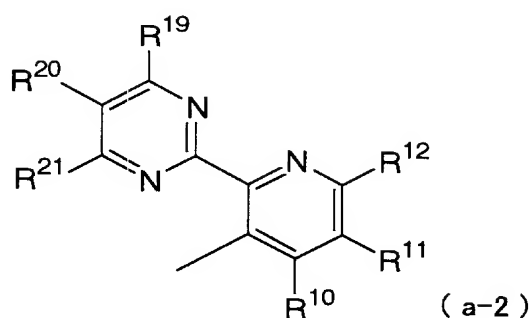
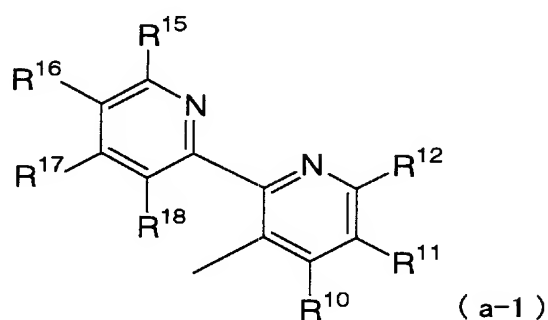
【請求項 5 9】

R^{14} が、置換されているいてもよい、不飽和の 6 員の複素環式基である、請求項 5 3 ～ 5 8 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

T が、下記の式 (a-1) または式 (a-2) の基を表す、請求項 5 3 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 1 3】



【上記式中、

$\text{R}^{10} \sim \text{R}^{12}$ は、請求項 5 3 の定義と同義であり、

$\text{R}^{15} \sim \text{R}^{18}$ 、および $\text{R}^{19} \sim \text{R}^{21}$ は、同一または異なっているいてもよく、(i) 水素原子、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン原子、(iv) シアノ基、(v) ニトロ基、(vi) アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されているいてもよい）、(vii) C 1－4 アルキル基、(viii) C 2－4 アルケニル基、(ix) C 2－4 アルキニル基、(x) C 1－4 アルコキシ基、(xi) C 1－4 アルキルチオ基、(xii) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xiii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、

同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す)を表す]。

【請求項 6 1】

式(a-1)または式(a-2)の基において、R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、およびC 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される、請求項 6 0に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R¹⁰が水素原子を表し、

R¹¹およびR¹²が、水素原子、および、C 1－4 アルキル基からなる群より選択され、かつ

式(a-1)または式(a-2)の基中のR¹⁵～R¹⁸およびR¹⁹～R²¹が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、およびC 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される、請求項 6 0に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R¹⁰が水素原子を表し、

R¹¹およびR¹²が、水素原子、および、C 1－4 アルキル基からなる群より選択され、かつ

式(a-1)または式(a-2)の基中のR¹⁵～R¹⁸およびR¹⁹～R²¹が全て、水素原子である、請求項 6 0に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R¹⁰が水素原子を表し、かつ

R¹¹およびR¹²が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する、請求項 6 0～6 3のいずれか一項に記載の化合物。

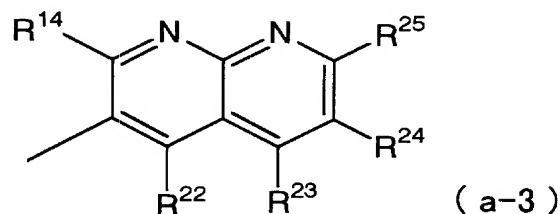
【請求項 6 5】

R¹¹およびR¹²が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を形成する、請求項 6 4に記載の化合物。

【請求項 6 6】

Tが、下記の式(a-3)の基を表す、請求項 6 0～6 3のいずれか一項に記載の化合物：

【化 1 4】



【上記式中、

R¹⁴は、請求項 5 3 の定義と同義であり、

R²²～R²⁵は、同一または異なっているとしてもよく、(0)水素原子、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi)C 1－4 アルキル基、(vii)C 2－4 アルケニル基、(viii)C 2－4 アルキニル基、(ix)C 1－4 アルコキシ基、(x)C 1－4 アルキルチオ基、(xi)－CO－OR^f基、または、(xii)－CO－NR^gR^h基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す)を表す]。

【請求項 6 7】

式(a-3)の基中R²²～R²⁵が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、およびC 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される、請求項 6 6に記載の化合物。

【請求項 6 8】

式(a-3)の基中 $R^{22} \sim R^{25}$ が全て、水素原子を表す、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

R^{14} が、

置換されていてもよい、C 1－4 アルキル基、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す、請求項 6 6 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R^{14} が、非置換 C 1－4 アルキル基を表す、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R^{14} が、置換されていてもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

X が炭素原子を表し、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す、請求項 5 2 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

Q^1 が硫黄原子を表して、 Q^2 が炭素原子を表し、かつ、 R^9 が水素原子を表す、請求項 5 2 ～ 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

Q^1 が炭素原子を表して、 Q^2 が硫黄原子を表し、かつ、 R^7 が水素原子を表す、請求項 5 2 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R^1 および R^2 が水素原子を表す、請求項 5 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

$R^7 \sim R^9$ が、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C 1－6 アルキル基；

(9) C 1－6 アルコキシ基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の複素環式基；または

(16) 二環性の飽和もしくは不飽和の 8 ～ 12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項 5 2 に従って置換されていてもよい)

を表す、請求項 5 2 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

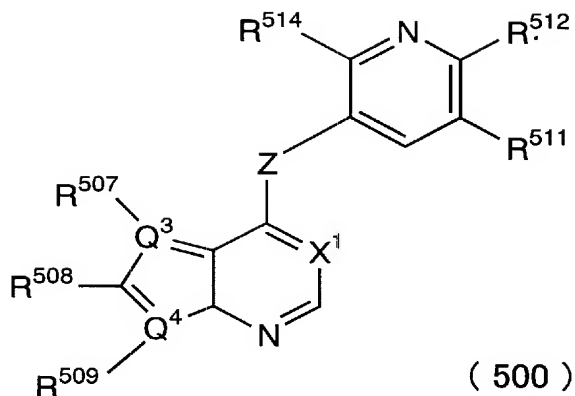
Z が－O－を表す、請求項 5 2 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

X が炭素原子である、請求項 5 2 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

式(I)が下記式(500)で表される、請求項 5 2 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物；



【上記式 (5 0 0) 中、

X¹ は、CH、またはNを表し、

Z は、—O—、—NH—、—S—または—C(=O)—を表し、

Q³ および Q⁴ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

R⁵⁰⁷ ~ R⁵⁰⁹ は、同一または異なっているてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C₁—6 アルキル基；

(9) C₁—6 アルコキシ基；

(12) —CO—OR^c 基；

(13) —CO—NR^dR^e 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項52に従って置換されているてもよい)

を表し、

R⁵¹¹ および R⁵¹² は、同一または異なっているてもよく、水素原子、および、C₁—4 アルキル基からなる群より選択され、

R⁵¹⁴ は、

(14'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；

(15'') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基；または

(16'') ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14'')炭素環式基、(15'')複素環式基、および(16'')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C₁—4 アルキル基に置換されているてもよい)、(vi) C₁—4 アルキル基、(vii) C₂—4 アルケニル基、(viii) C₂—4 アルキニル基、(ix) C₁—4 アルコキシ基、(x) C₁—4 アルキルチオ基、(xi) —CO—OR^f 基、または、(xii) —CO—NR^gR^h 基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているてもよく、水素原子、またはC₁—4 アルキル基を表す)により置換されているてもよい}、を表す】。

【請求項80】

Q³ が硫黄原子を表し、かつQ⁴ が炭素原子を表す、請求項79に記載の化合物。

【請求項81】

Q³が炭素原子を表し、かつQ⁴が硫黄原子を表す、請求項79に記載の化合物。

【請求項82】

Zが、—O—を表す、請求項79～81のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項83】

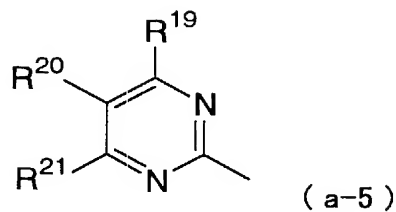
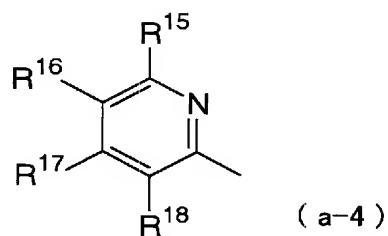
R⁵¹¹およびR⁵¹²が共にメチル基を表すか、または

R⁵¹¹が水素原子を表して、かつR⁵¹²がエチル基を表す、請求項79～82のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項84】

R⁵¹⁴が、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す、請求項79～83のいずれか一項に記載の化合物：

【化16】



【上記式中、

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C¹～4アルキル基、およびC¹～4アルコキシ基からなる群より選択される】。

【請求項85】

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹が全て、水素原子を表す、請求項84に記載の化合物。

【請求項86】

Q³が硫黄原子を表し、

Q⁴が炭素原子を表し、

R⁵⁰⁸が、

水素原子、

C¹～4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C¹～2アルキル基、または(ix') C¹～2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R⁵⁰⁹が水素原子を表す、請求項79、および82～85のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項87】

R⁵⁰⁸が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項86に記載の化合物。

【請求項88】

Q³が炭素原子を表し、

Q⁴が硫黄原子を表し、かつ

R⁵⁰⁷およびR⁵⁰⁸が、水素原子、およびC¹～4アルキル基からなる群より選択される、請求項79、および82～85のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項89】

R⁵⁰⁷およびR⁵⁰⁸が共に、水素原子であるか、

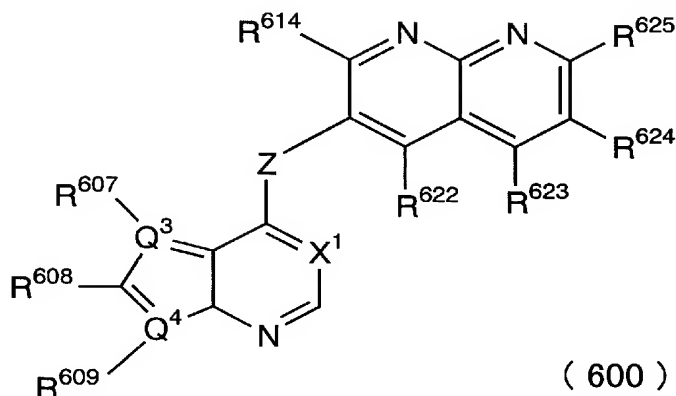
R⁵⁰⁷およびR⁵⁰⁸が共に、メチル基であるか、または

R⁵⁰⁷ がメチル基であって、R⁵⁰⁸ が水素原子であるか、のいずれかである、請求項 88 に記載の化合物。

【請求項 90】

式 (I) が下記式 (600) で表される、請求項 52 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 17】



【上記式 (600) 中、

X¹ は、CH、または N を表し、

Z は、—O—、—NH—、—S—または —C(=O)— を表し、

Q³ および Q⁴ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

R⁶⁰⁷ ~ R⁶⁰⁹ は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C¹⁻⁶ アルキル基；

(9) C¹⁻⁶ アルコキシ基；

(12) —CO—OR^c 基；

(13) —CO—NR^dR^e 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3 ~ 9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3 ~ 9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8 ~ 12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、請求項 52 に従って置換されていてもよい)

を表し、

R⁶²² ~ R⁶²⁵ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C¹⁻⁴ アルキル基、および C¹⁻⁴ アルコキシ基からなる群より選択され、

R⁶¹⁴ は、

非置換 C¹⁻⁴ アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または

置換されていてもよい、ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基
を表す】。

【請求項 91】

Z が、—O— を表す、請求項 90 に記載の化合物。

【請求項 92】

R⁶²² ~ R⁶²⁵ が全て、水素原子を表す、請求項 90 または 91 に記載の化合物。

【請求項 93】

R⁶¹⁴ が、フェニル基を表す、請求項 90 ~ 92 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 4】

R 6 1 4 が、メチル基、またはエチル基を表す、請求項 9 0 ～ 9 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 5】

Q 3 が硫黄原子を表し、

Q 4 が炭素原子を表し、

R 6 0 8 が、

水素原子、

C 1 - 4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1 - 2 アルキル基、または(ix') C 1 - 2 アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R 6 0 9 が水素原子を表す、請求項 9 0 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 6】

R 6 0 8 が、水素原子またはフェニル基を表す、請求項 9 5 に記載の化合物。

【請求項 9 7】

Q 3 が炭素原子を表し、

Q 4 が硫黄原子を表し、かつ

R 6 0 7 および R 6 0 8 が、水素原子、および C 1 - 4 アルキル基からなる群より選択される、請求項 9 0 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 8】

R 6 0 7 および R 6 0 8 が共に、水素原子であるか、

R 6 0 7 および R 6 0 8 が共に、メチル基であるか、または

R 6 0 7 がメチル基であって、R 6 0 8 が水素原子であるか、のいずれかである、請求項 9 7 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

化合物 2 8、2 9、3 2 ～ 3 5、7 1、7 2、および 7 5 ～ 7 8 からなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

請求項 1 ～ 9 9 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 0 1】

T G F β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる、請求項 1 0 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 2】

T G F β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患が、臓器または組織の線維化を伴う疾患である、請求項 1 0 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 3】

T G F β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、または真皮下癒着である、請求項 1 0 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 4】

T G F β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患が、悪性腫瘍である、請求項 1 0 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 5】

細胞の体外増幅に用いることができる、請求項 1 0 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 6】

請求項 1 ～ 9 9 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、TGFβ阻害剤。

【請求項 1 0 7】

体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の請求項 1 ～ 9 9 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して、細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 TGF β 阻害活性を有する化合物およびそれを含んでなる医薬組成物

【発明の背景】

【0001】

発明の分野

本発明は、TGF β 阻害活性を有する化合物に関する。また本発明は、TGF β 阻害作用が治療上有効である疾患の予防または治療に有用な医薬組成物に関する。

【0002】

背景技術

TGF β (Transforming Growth Factor- β) は、細胞の増殖分化、組織障害後の修復や再生を調節する生体にとって極めて重要なサイトカインである。そのシグナルの破綻は、様々な疾患の発症および進展に繋がることが知られている。

TGF β と疾患との関係でよく知られているものとして、臓器または組織の線維化が挙げられる。臓器または組織の線維化は、臓器等が何らかの原因によって損傷を受けた時に、その修復または防御機構として、細胞外基質が臓器内に過剰に蓄積することにより生じる。細胞外基質とは、組織の細胞を取り巻く物質をいう。主なものとしては、コラーゲン、エラスチン等の線維性タンパク質、プロテオグリカン等の複合糖質、および、フィブロネクチン、ラミニン等の糖タンパク質等が挙げられる。

【0003】

臓器の線維化は、それが軽微である場合には、修復痕も残らずに、臓器は正常に回復するが、臓器の障害の程度が大きい場合や持続する場合には、線維化が臓器の本来の機能に障害を与える。さらに、それが原因となって新たな線維化を生じるといった悪循環が形成される。究極的には臓器の不全が生じ、最悪の場合、死亡に至ることがある。

【0004】

TGF β は、細胞外基質の蓄積に対して重要な役割を果たしていることが知られている。

例えば、TGF β を正常な動物に投与すると様々な組織において線維化が起こることが知られている (International Review of Experimental Pathology, 34B: 43-67, 1993)。また、TGF β 1を高発現するトランスジェニックマウス、または正常動物へのTGF β 1遺伝子の導入においても迅速な組織の線維化が見られている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 2572-2576, 1995; Laboratory Investigation, 74: 991-1003, 1995)。

【0005】

TGF β は、組織の線維化に関して以下のようなメカニズムで関与していると考えられている：

1) TGF β は、細胞に作用して、フィブロネクチン (Journal of Biological Chemistry, 262: 6443-6446, 1987)、コラーゲン (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 1105-1108, 1988)、およびプロテオグリカン (Journal of Biological Chemistry, 263: 3039-3045, 1988)等の細胞外基質の量を強力に上昇させる。

2) TGF β は、細胞外基質分解酵素の発現を低下させるとともに (Journal of Biological Chemistry, 263: 16999-17005, 1988)、細胞外基質分解酵素のインヒビターの発現を強力に促進する (Cancer Research, 49: 2553-2553, 1989)。これによって、細胞外基質の分解を抑制する。

3) TGF β はまた、細胞外基質のレセプターであるインテグリンの発現を増加させ、細胞周囲の基質の沈着を促進させる (Journal of Biological Chemistry, 263: 4586-4592, 1988)。

4) TGF β はさらに、細胞外基質を産生する細胞を増殖させる (American Journal of Physiology, 264: F199-F205, 1993)。

【0006】

TGF β は、腎臓、肝臓、肺、心臓、骨髄、皮膚等の臓器の線維化に中心的に関係することが知られている。

例えば、TGF β 1の発現解析では、ヒトの急性腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、同種移植による腎拒絶、HIV腎症、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、ケロイドといった疾患において、TGF β 1の発現亢進が認められ (New Engl. J. Med., 331, 1286-1292, 1994)、その発現は細胞外基質の発現と相関することが知られている。

【0007】

また、腎疾患、糖尿病性腎症、肝線維症、肺線維症、強皮症の病態動物モデルでは、TGF β 中和抗体およびTGF β 1活性を抑制する可溶化型タイプII受容体の投与により、線維化が抑制されることに加え、病状も改善されることが報告されている (Nature, 346: 371-374, 1990 (非特許文献1) ; Journal of the British Thoracic Society, 54:805-812, 1999; Journal of Immunology, 163: 5693-5699, 1999; Human Gene Therapy, 11:33-42, 2000; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 8015-20, 2000) (非特許文献1)。

これらのことから、TGF β を阻害することは、慢性腎疾患を始めとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防および治療に有用であることが明らかとなっている。

【0008】

またTGF β は、再狭窄、および動脈硬化にも関係していることが知られている。

再狭窄モデル動物では、障害をうけた血管においてTGF β 1とそのレセプターの発現亢進が認められており、バルーン血管障害後の新内膜形成へのTGF β 1の関与が示唆されている (Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 23: 193-200, 1996) (非特許文献2)。

動脈硬化では、基質合成が盛んな病変部位に浸潤している非泡沫マクロファージにおいてTGF β 1の強い発現が認められており (American Journal of Physiology 146:1140-1149, 1995) (非特許文献3)、非泡沫マクロファージのTGF β 1を介した動脈硬化病変部位の基質合成への関与が示唆されている。

また、細胞を用いた遊走試験では、TGF β 1が、動脈硬化および血管再狭窄の原因とされる平滑筋細胞の遊走の強力な刺激因子であることも報告されている (Biochem Biophys Res Commun., 169:725-729, 1990) (非特許文4)。

【0009】

さらにTGF β 1は、創傷修復にも関与することが知られている。

例えば、TGF β 1に対する中和抗体を用いた実験では、TGF β 1を阻害することは、障害後の過剰な瘢痕形成を抑制し、機能回復に有効であることが示されている。具体的には、TGF β 1またはTGF β 2に対する中和抗体をラットへ投与することにより、瘢痕形成が抑制され、さらには真皮のフィブロネクチンおよびコラーゲンの沈着抑制と、単球およびマクロファージ数の減少を介したメカニズムにより真皮の細胞構築が促進されることも分かっている (Journal of Cellular Science 108:985-1002, 1995) (非特許文献5)。その他の組織では、ラビットの角膜損傷モデルおよびラットの胃潰瘍モデルにおいて、TGF β 中和抗体投与による治癒促進が観察されている (Cornea 16:177-187, 1997 ; An international Journal of gastroenterology & Hepatology 39:172-175, 1996)。

【0010】

TGF β 1はまた、腹膜癒着に関与することが知られている。

例えば、TGF β を阻害することは、外科手術後の腹膜癒着および真皮下の線維性癒着の抑制に有効であることが示唆されている (J. Surg. Res., 65:135-138, 1996) (非特許文献10)。

TGF β 中和抗体または可溶化型タイプII TGF β 受容体の癌疾患モデル動物への投与は、腫瘍増殖の抑制、および癌転移の抑制に対しても有効であることが多くの論文で報告されている (Journal of Clinical Investigation, 92:2569-76, 1993 (非特許文献6) ; Clinical Cancer Research 7:2931-2940, 2001; Cancer Res. 59:2210-6, 1999; Journal of Clinical Investigation 109:1551-1559, 2002; Journal of Clinical Investigation 109:1607-1615, 2002)。

【0011】

腫瘍は通常、自身の産生するTGF β により宿主側に血管新生を誘導させ、さらに宿主

側の免疫を低下させることによって、腫瘍増殖能および転移能を獲得している。上記論文で報告された抑制メカニズムは、その腫瘍増殖能および転移能がTGF β 抗体投与により抑制されたためと考えられている。これらのことから、TGF β を阻害することは、癌転移および癌細胞増殖の抑制に有効であると考えられる。

【0012】

さらに抗TGF β 1中和抗体は、血液幹細胞の体外増幅に有効であることも報告されている (*Experimental Hematology* 26:374-381, 1998) (非特許文献7)。

またTGF β 1は、血液幹細胞のみならず多くの細胞に対しても増殖阻害作用を示すことが知られている。

したがって、TGF β 阻害は、血液幹細胞を含む多くの細胞の体外増幅に有効であることが期待されている。

【0013】

なお上記記載中で挙げられた文献を下記に列記する。

【0014】

【非特許文献1】 *Nature*, 346: 371-374, 1990

【非特許文献2】 *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 23: 193-200, 1996

【非特許文献3】 *American Journal of Physiology* 146:1140-1149, 1995

【非特許文献4】 *Biochem Biophys Res Commun.*, 169:725-729, 1990

【非特許文献5】 *Journal of Cellular Science* 108:985-1002, 1995

【非特許文献6】 *Journal of Clinical Investigation*, 92:2569-76, 1993

【非特許文献7】 *Experimental Hematology* 26:374-381, 1998

【発明の概要】

【0015】

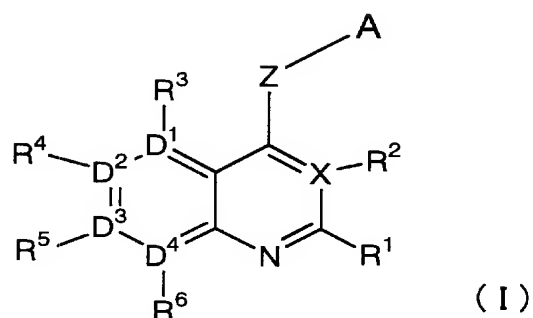
本発明者らは今般、ナフチリジン誘導体、キノリン誘導体、キナゾリン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリジミン誘導体のある一群がTGF β 1に対する阻害活性を有することを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

本発明は、強力なTGF β 阻害作用を有する化合物の提供をその目的とする。

【0016】

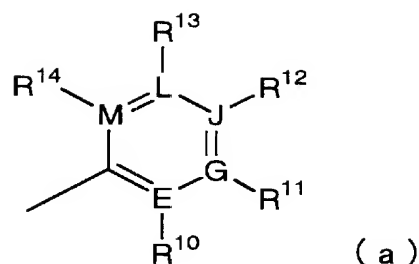
本発明の一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

【化1】



【上記式(I)中、

Aは、下記式(a)の基を表し：



Zは、 $-O-$ 、 $-N(-R^Z)-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し（ここで R^Z は、水素原子または非置換のC 1－4アルキル基を表す）、

D¹、D²、D³、D⁴、X、E、G、J、L、およびMは、同一または異なっているもよく、CまたはNを表し、

R¹～R⁶、およびR¹⁰～R¹⁴は、同一または異なっているもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C 1－6 アルキル基；
- (7) C 2－6 アルケニル基；
- (8) C 2－6 アルキニル基；
- (9) C 1－6 アルコキシ基；
- (10) C 1－6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6) C 1－6 アルキル基、(7) C 2－6 アルケニル基、(8) C 2－6 アルキニル基、(9) C 1－6 アルコキシ基、および(10) C 1－6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1－4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1－4 アルキル基は、水酸基、またはC 1－4 アルコキシ基に置換されていてもよい）により置換されていてもよい}；

- (11) $-NR^aR^b$ 基；
- (12) $-CO-OR^c$ 基；
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(11)～(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、さらにこのC 1－4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C 1－4 アルコキシ基、
- (d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4アルキル基に置換されていてもよい）

により置換されていてもよく、

さらに、R^dおよびR^eはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1-4アルキル基、C 1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C 1-4アルキル基、(vii)C 2-4アルケニル基、(viii)C 2-4アルキニル基、(ix)C 1-4アルコキシ基、(x)C 1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-4アルキル基を表す）により置換されていてもよい}、

を表し、

R¹⁰とR¹¹、R¹¹とR¹²、R¹²とR¹³、およびR¹³とR¹⁴とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C 1-4アルキル基、(vii)C 2-4アルケニル基、(viii)C 2-4アルキニル基、(ix)C 1-4アルコキシ基、(x)C 1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-4アルキル基を表す）により置換されていてもよく、

ただし、R²～R⁶、およびR¹⁰～R¹⁴のうち、それが結合するD¹、D²、D³、D⁴、X、E、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在せず、

ただし、D¹、D²、D³、およびD⁴が全て炭素原子である場合には、

I) R⁴およびR⁵の少なくともいずれか一方が、前記(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(12)-CO-OR^c基、(13)-CO-NR^dR^e基（このときR^dおよびR^eのいずれか一方は置換されていてもよいC 1-4アルキル基である）、(14)炭素環式基、(15)複素環式基（このとき、この複素環式基は少なくとも1つの置換基を有する）、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表すか、または

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、R¹⁰が水素原子を表し、R¹⁴が前記の(6)C 1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す]。

【0017】

本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、D¹～D⁴の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。

【0018】

本発明による別の好ましい態様によれば、式(I)において、

D¹～D⁴が全て炭素原子を表し、

R¹およびR²が水素原子を表し、かつ

R³およびR⁶が、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、または

C 1－4 アルキル基を表し、かつ

R⁴ および R⁵ が、同一または異なってもよく、

(4) シアノ基；

(5) ニトロ基；

(12) －CO－OR^c 基；

(13) －CO－NR^dR^e 基；

{ここで、前記(12) および(13)の基中の、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、このとき、R^d および R^e はその少なくとも一方はC 1－4 アルキル基であり、さらにこのC 1－4 アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C 1－4 アルコキシ基、

(d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}、

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi)C 1－4 アルキル基、(vii)C 2－4 アルケニル基、(viii)C 2－4 アルキニル基、(ix)C 1－4 アルコキシ基、(x)C 1－4 アルキルチオ基、(xi)－CO－OR^f基、または、(xii)－CO－NR^gR^h基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、

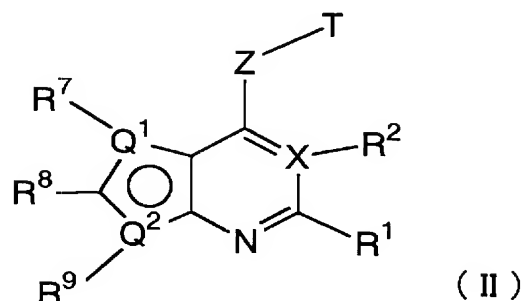
少なくとも1つの置換基を有する}

を表す。

【0019】

本発明による一つの態様において、本発明による化合物は、下記の式(II)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である：

【化3】



【上記式(II)中、

Tは、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、

ここでこの基Tは、下記の(2)～(16)の基により置換されていてもよく：

- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C 1－6 アルキル基；
- (7) C 2－6 アルケニル基；
- (8) C 2－6 アルキニル基；
- (9) C 1－6 アルコキシ基；
- (10) C 1－6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6) C 1－6 アルキル基、(7) C 2－6 アルケニル基、(8) C 2－6 アルキニル基、(9) C 1－6 アルコキシ基、および(10) C 1－6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1－4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC 1－4 アルキル基は、水酸基、またはC 1－4 アルコキシ基に置換されていてもよい)により置換されていてもよい}；

- (11) $-NR^aR^b$ 基；
- (12) $-CO-OR^c$ 基；
- (13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(11)～(13)の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、さらにこのC 1－4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C 1－4 アルコキシ基、

(d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)により置換されていてもよく、

さらに、 R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有してもよい}；

- (14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；
- (15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または
- (16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基、および(16) ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4

アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または C 1-4 アルキル基を表す）により置換されているいてもよい}、

基 T 上の隣接する 2 つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の 5 または 6 員の炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1-4 アルキル基に置換されているいてもよい）、(vi) C 1-4 アルキル基、(vii) C 2-4 アルケニル基、(viii) C 2-4 アルキニル基、(ix) C 1-4 アルコキシ基、(x) C 1-4 アルキルチオ基、(xi) $-\text{CO}-\text{OR}^f$ 基、または、(xii) $-\text{CO}-\text{NR}^g\text{R}^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または C 1-4 アルキル基を表す）により置換されているいてもよく、

【0020】

Q^1 、および Q^2 は、同一または異なっているいてもよく、C、S、O または N を表し、X は、C または N を表し、

Z は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(-\text{R}^Z)-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ を表し（ここで R^Z は、水素原子または非置換の C 1-4 アルキル基を表す）、

R^1 、 R^2 、および $\text{R}^7 \sim \text{R}^9$ は、同一または異なっているいてもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C 1-6 アルキル基；
- (7) C 2-6 アルケニル基；
- (8) C 2-6 アルキニル基；
- (9) C 1-6 アルコキシ基；
- (10) C 1-6 アルキルチオ基；

{ここで、前記の (6) C 1-6 アルキル基、(7) C 2-6 アルケニル基、(8) C 2-6 アルキニル基、(9) C 1-6 アルコキシ基、および (10) C 1-6 アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C 1-4 アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C 1-4 アルキル基、C 1-4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されているいてもよい、飽和もしくは不飽和の 3 ~ 9 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1-4 アルキル基により置換されているいてもよく、さらにこの C 1-4 アルキル基は、水酸基、または C 1-4 アルコキシ基に置換されているいてもよい）により置換されているいてもよい}；

- (11) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 基；
- (12) $-\text{CO}-\text{OR}^c$ 基；
- (13) $-\text{CO}-\text{NR}^d\text{R}^e$ 基；

{ここで、前記 (11) ~ (13) の基中の、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または C 1-4 アルキル基を表し、さらにこの C 1-4 アルキル基は、

- (a) 水酸基、
- (b) ハロゲン原子、

(c) C 1－4 アルコキシ基、

(d) C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）

により置換されていてもよく、

さらに、R^d および R^e はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の 3～9 員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1 以上のヘテロ原子をさらに有していてもよい}；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）、(vi)C 1－4 アルキル基、(vii)C 2－4 アルケニル基、(viii)C 2－4 アルキニル基、(ix)C 1－4 アルコキシ基、(x)C 1－4 アルキルチオ基、(xi)－CO－OR^f基、または、(xii)－CO－NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す）により置換されていてもよい}、

を表し、

Q¹ および Q² を含む式 (II) 中の 5 員環部分は芳香環を表し、

ただし、X が窒素原子である場合には、R² は存在せず、かつ、

R⁷ および R⁹ のうち、それが結合する Q¹ および Q² が酸素原子または硫黄原子であるものは存在せず、さらに、それが結合する Q¹ および Q² が共に窒素原子であるときはそのいずれか一方は存在しない】。

【0021】

本発明による化合物は、TGFβ 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いることができる。

TGFβ 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患としては、例えば、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性の心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、および真皮下癒着、さらには悪性腫瘍が挙げられる。したがって、本発明による化合物はこのような疾患の予防または治療に有用である。本発明による化合物は血液幹細胞の体外増幅にも有用である。

本発明による医薬組成物は、本発明による式 (I) または式 (II) の化合物を有効成分として含んでなるものである。

本発明による TGFβ 阻害剤は、本発明による化合物を含んでなるものである。

【0022】

本発明による TGFβ 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法は、TGFβ 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者に、治療上もしくは予防上の有効量の本発明による式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含んでなるものである。

本発明による細胞の増幅方法、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなるものである。

【発明の具体的説明】

【0023】

本発明による化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、および「アルキルチオ」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルチオ基を意味する。

したがって本明細書において、例えば、基または基の一部としての「C 1－6 アルキル」および「C 1－6 アルコキシ」という場合は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数 1～6 のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

【0024】

「C 1－6 アルキル基」は、好ましくはC 1－4 アルキル、より好ましくはC 1－3 アルキル、さらに好ましくはC 1－2 アルキルである。「C 1－4 アルキル基」は、好ましくはC 1－3 アルキル、より好ましくはC 1－2 アルキルである。

「C 1－6 アルコキシ基」は、好ましくはC 1－4 アルコキシ、より好ましくはC 1－3 アルコキシ、さらに好ましくはC 1－2 アルコキシである。「C 1－4 アルコキシ基」は、好ましくはC 1－3 アルコキシ、より好ましくはC 1－2 アルコキシである。

【0025】

「C 2－6 アルケニル基」は、好ましくはC 2－5 アルケニル、より好ましくはC 2－4 アルケニル、さらに好ましくはC 2－3 アルケニルである。「C 2－4 アルケニル基」は、好ましくはC 2－3 アルケニル、より好ましくはC 2 アルケニルである。

「C 2－6 アルキニル基」は、好ましくはC 2－5 アルキニル、より好ましくはC 2－4 アルキニル、さらに好ましくはC 2－3 アルキニルである。「C 2－4 アルキニル基」は、好ましくはC 2－3 アルキニル、より好ましくはC 2 アルキニルである。

「C 1－6 アルキルチオ基」は、好ましくはC 1－4 アルキルチオ、より好ましくはC 1－3 アルキルチオ、さらに好ましくはC 1－2 アルキルチオである。「C 1－4 アルキルチオ基」は、好ましくはC 1－3 アルキルチオ、より好ましくはC 1－2 アルキルチオである。

【0026】

C 1－6 アルキルの例としては、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、i－ブチル、s－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられる。

C 1－6 アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、i－プロポキシ、n－ブトキシ、i－ブトキシ、s－ブトキシ、t－ブトキシ等が挙げられる。

C 2－6 アルケニルの例としては、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられる。

C 2－6 アルキニルの例としては、2－プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルが挙げられる。

C 1－6 アルキルチオの例としては、メチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、イソプロピルチオ、n－ブチルチオ、i－ブチルチオ、s－ブチルチオが挙げられる。

【0027】

本明細書において「により置換されていてよい」アルキルとは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっていてよい）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル基以外であって置換可能な基を有する基、例えば、アルキルチオ、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、フェニルなどの炭素環式基、ピリジルなどの複素環式基、ナフチルなどの二環式基等についても同様である。

【0028】

また、C 1－6 アルキル基が「酸素原子」により置換されていてよいとは、主として、アルキル上の同一の炭素原子上の2つの水素原子が、1つの酸素原子に置換された状態

、すなわちケトンを形成する場合を意味するが、オキシラン等の環状エーテル構造を形成する場合を排除するものではない。したがって、例えば、「酸素原子」により置換されたC 1－6 アルキル基の例としては、エタン－1－オン、プロパン－1－オン、プロパン－2－オン、ブタン－1－オン、およびブタン－2－オンなどが挙げられる。これらは、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基およびアルキルチオ基でも同様である。

【0029】

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0030】

本明細書において、「不飽和の炭素環」および「不飽和の複素環」とは、二重結合等の不飽和結合を1以上有する炭素環および複素環を意味する。

【0031】

「飽和または不飽和の3～9員の炭素環式基」は、好ましくは、飽和または不飽和の5～7員炭素環式基、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環式基であることができる。飽和または不飽和の3～9員の炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

【0032】

「飽和または不飽和の3～9員の複素環式基」は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3～9員複素環式基は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子である複素環であることができる。飽和または不飽和の3～9員複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5～7員複素環式基、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員複素環式基であることができる。飽和または不飽和の3～9員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1, 2, 3-トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、およびアゼパニルが挙げられる。

【0033】

炭素環式基または複素環式基が2つのアルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、C 1－3 アルキレン鎖を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基としては、アザビスクロ【2. 2. 2】オクタニル、ビスクロ【2. 2. 2】オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

【0034】

「二環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基」は、好ましくは、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基である。この二環性の基が複素環式基である場合、二環性の基は酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を1以上含む。このような二環性の基の例としては、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフトレン等が挙げられる。

【0035】

本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、D¹～D⁴の少なくともいずれか一つが、窒素原子を表す。このとき、より好ましくは、D¹およびD²の少なくともいずれか一方が、窒素原子である場合に、D³およびD⁴は共に炭素原子である。

さらに好ましくは、D¹が窒素原子を表して、かつ、D²～D⁴が全て炭素原子を表すか、または、

D²が窒素原子を表し、かつ、D¹、D³、およびD⁴が全て炭素原子を表す。これら

の場合において、Xは炭素原子を表すことがさらに好ましい。

【0036】

式(II)において、 Q^1 および Q^2 は、好ましくは、炭素原子および硫黄原子から選択される。より好ましくは、 Q^1 および Q^2 のいずれか一方が硫黄原子を表し、他方が炭素原子または硫黄原子を表す。さらに好ましくは、

Q^1 が硫黄原子を表し、かつ Q^2 が炭素原子を表すか、または

Q^1 が炭素原子を表し、かつ Q^2 が硫黄原子を表す。さらにより好ましくは、

Q^1 が炭素原子であって、 Q^2 が硫黄原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、

Q^1 が硫黄原子であって、 Q^2 が炭素原子であるとき、Xが窒素原子を表すか、または

Q^1 が硫黄原子であって、 Q^2 が炭素原子であるとき、Xが炭素原子を表す。

【0037】

Zは、好ましくは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、さらに好ましくは、 $-O-$ を表す。

【0038】

R^1 、 R^2 、および R^3 は独立して、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

【0039】

本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、 R^1 および R^2 が共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、 D^1 が窒素原子を表して、 $D^2 \sim D^4$ が全て炭素原子を表す場合、 R^6 が水素原子を表す。

あるいは、このとき、より好ましくは、 D^2 が窒素原子を表して、 D^1 、 D^3 、および D^4 が全て炭素原子を表す場合、 R^3 が水素原子またはハロゲン原子を表して、 R^6 が水素原子を表す。

【0040】

R^4 および R^5 、および $R^7 \sim R^9$ は、同一または異なっているとしてもよく、好ましくは、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C1-6アルキル基；

(9) C1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^c$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基は、前記定義に従ってそれぞれ置換されていてもよい)
を表す。

【0041】

より好ましくは、 R^4 および R^5 、および $R^7 \sim R^9$ は、同一または異なっているとしてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(6') ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルキル基；

(9') ハロゲン原子により置換されていてもよい、C1-4アルコキシ基；

(12') $-CO-OR^c$ 基；

(13') $-CO-NR^dR^e$ 基；

{ここで、前記(12')および(13')の基中、 R^c 、 R^d 、および R^e は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこの

C 1－2 アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(d') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、

または、

(e) アミノ基

により置換されていてもよい} ；

(14') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；または

(15') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基

{ここで、前記の(14')炭素環式基、および(15')複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1－2 アルキル基、または(ix') C 1－2 アルコキシ基により置換されていてもよい}、
を表す。

【0042】

さらに好ましくは、R⁴ および R⁵、および R⁷～R⁹ は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(6) C 1－6 アルキル基；または

(9) C 1－6 アルコキシ基；

(ここで、前記(6) C 1－6 アルキル基および(9) C 1－6 アルコキシ基は、前記定義に従って置換されていてもよい)
を表す。

【0043】

さらにより好ましくは、R⁴ および R⁵、および R⁷～R⁹ は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1－4 アルキル基を表す。

【0044】

本発明による一つのさらにより好ましい態様によれば、R⁴ および R⁵ は水素原子を表す。

【0045】

本発明による一つのさらにより好ましい態様によれば、R⁷ および R⁹ は、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表す。

【0046】

本発明による一つのさらにより好ましい態様によれば、R⁸ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C 1－4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1－2 アルキル基、または(ix') C 1－2 アルコキシ基により置換されていてもよい}
を表す。

【0047】

本発明による一つのさらにより好ましい態様によれば、R⁷ および R⁹ は、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1－4 アルキル基を表し、このとき

R⁸ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C 1-4 アルキル基、
飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または
飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1-2 アルキル基、または(ix') C 1-2 アルコキシ基により置換されていてもよい}
を表す。

【0048】

本発明の一つの好ましい態様において、Xが炭素原子を表す場合、R¹およびR²が共に水素原子を表す。

このとき、より好ましくは、Q¹が硫黄原子を表して、Q²が炭素原子を表す場合、R⁹は水素原子を表す。

あるいは、このとき、より好ましくは、Q¹が炭素原子を表して、Q²が硫黄原子を表す場合、R⁷は水素原子を表す。

【0049】

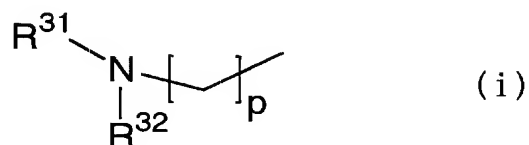
本発明の別の態様によれば、R⁴およびR⁵、およびR⁷~R⁹は独立して、-OR^X基を表してもよい。ここで、R^Xは、水素原子、または-(CH₂)_m-R^aXを表す{ここでR^aXは、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の3~6員の炭素環式基もしくは複素環式基、C 1-4 アルコキシ基、C 1-4 アルコキシカルボニル基、または-NR^bX^cを表し、このときR^bおよびR^cは、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-6 アルキル基(このC 1-6 アルキル基は、水酸基、酸素原子、アミノ基、窒素原子もしくはC 1-4 アルキル基により置換されていてもよい)を表し、R^bXとR^cXとは、それらが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく(この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい)、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC 1-4 アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C 1-4 アルコキシ基、C 1-4 アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、mは1~6の整数を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分-(CH₂)_m-は、水酸基、酸素原子、-OR^dX基(ここでR^dXはC 1-4 アルキル基またはC 1-4 アルキルカルボニル基を表す)、または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいC 1-4 アルキル基により置換されていてもよい}。

【0050】

本発明の別の好ましい態様によれば、R⁴およびR⁵、およびR⁷~R⁹は独立して、-OR^m基を表してもよい。ここでR^mは、下式(i)~式(vi)の基を表す：

(i) 式(i)の基：

【化4】



(式中、

R³¹とR³²は、同一または異なってもよく、
水素原子、または

水酸基、酸素原子、アミノ基、もしくは窒素原子により置換されていてもよいC 1-6 アルキル基を表し、

R^{31} と R^{32} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく（この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい）、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換されていてもよく、さらにこの R^{31} と R^{32} とが一緒にあって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成していてもよく、

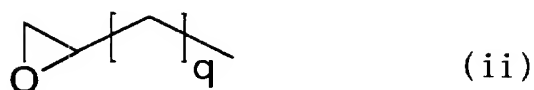
pは2~4、好ましくは2~3の整数を表し、かつ

この基のアルキル鎖の部分は、水酸基、または $-OR^i$ 基（ここで R^i はC1-4アルキル基またはC1-4アルキルカルボニル基を表す）により置換されていてもよい）；

【0051】

(ii) 式(ii)の基：

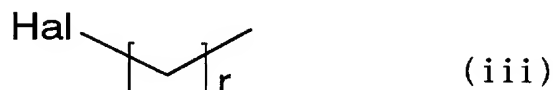
【化5】



（式中、qは1~4、好ましくは1~2の整数を表す）；

(iii) 式(iii)の基：

【化6】

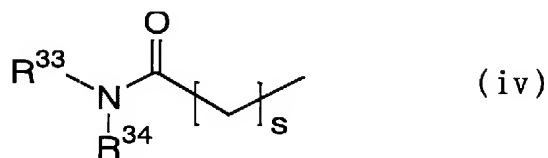


（式中、Halはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子を表し、かつ
rは2~4、好ましくは2~3の整数を表す）；

【0052】

(iv) 式(iv)の基：

【化7】



（式中、

R^{33} と R^{34} は、同一または異なってもよく、

水素原子、または

水酸基により置換されていてもよいC1-6アルキル基を表し、

R^{33} と R^{34} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員複素環式基を形成していてもよく（この複素環式基は1以上の異種原子をさらに含んでいてもよい）、この複素環式基は、水酸基により置換されていてもよいC1-4アルキル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員複素環式基により置換さ

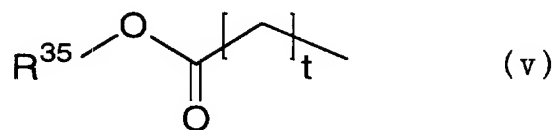
れていてもよく、さらにこの R^{33} と R^{34} とが一緒になって形成することがある複素環式基は、他の飽和または不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基と縮合して二環式基を形成してもよく、

sは0～3、好ましくは0～2の整数を表す)；

【0053】

(v) 式(v)の基：

【化8】



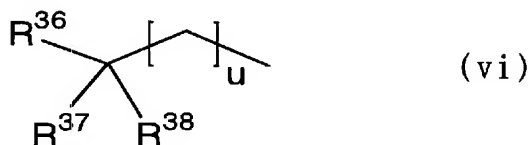
(式中、

R^{35} は、C1～4アルキル基を表し、かつ

tは0～3、好ましくは0～2の整数を表す)；および

(vi) 式(vi)の基：

【化9】



(式中、

R^{36} 、 R^{37} と R^{38} は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、

C1～4アルコキシカルボニル基、または

水酸基もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、かつ

uは0～4、好ましくは0～2、より好ましくは0～1の整数を表す)。

【0054】

R^6 は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1～4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

【0055】

本発明の好ましい態様によれば、式(I)において、 R^1 および R^2 が水素原子を表す場合に、 R^3 および R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、C1～4アルキル基を表す。より好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 は全て、水素原子を表す。

【0056】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、 R^3 が水素原子を表す場合、Zは-O-を表す。

【0057】

本発明の好ましい態様によれば、式(II)において、 R^1 および R^2 は共に水素原子を表す。

【0058】

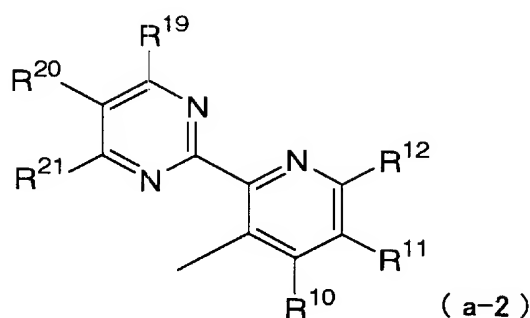
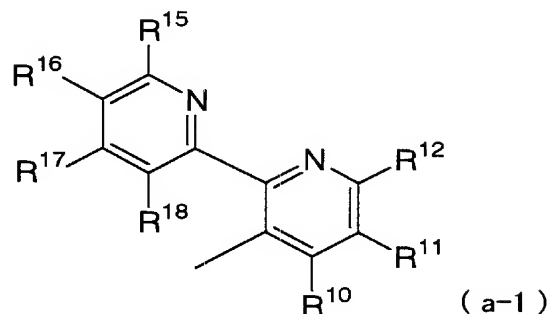
式(I)において、基Aが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のも

のはいずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子が表し、かつ、E、G、JおよびMは炭素原子を表す。

【0059】

本発明による一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式(a-1)または式(a-2)の基を表す：

【化10】



【上記式中、

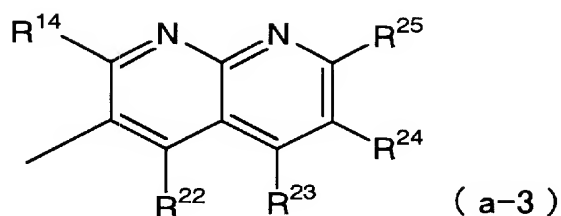
R¹⁰～R¹²は、前記定義と同義であり、

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は、同一または異なっているもよく、(0)水素原子、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されているもよい）、(vi)C1-4アルキル基、(vii)C2-4アルケニル基、(viii)C2-4アルキニル基、(ix)C1-4アルコキシ基、(x)C1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す）を表す】

【0060】

本発明による別の一つの好ましい態様によれば、式(I)において、基Aは、下記の式(a-3)の基を表す：

【化11】



(a-3)

【上記式中、

R¹⁴は、前記定義と同義であり、

R²²～R²⁵は、同一または異なっているもよく、(0)水素原子、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されているもよい）、(vi)C1-4アルキル基、(vii)C2-4アルケニル基、(viii)C2-4アルキニル基、(ix)C1-4アルコキシ基、(x)C1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基（ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す）を表す】。

【0061】

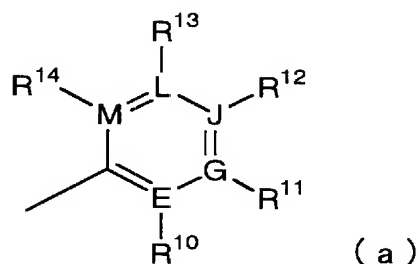
式(II)において、基Tは、好ましくは、前記(2)～(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、より好ましくは、前記(2)～(16)の基により置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基を表す。このとき複素環式基の異種原子は、好ましくは窒素原子である。

また基T上の隣接する2つの置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和もしくは不飽和の5または6員の炭素環式基または複素環式基を形成する場合、基Tが形成し得る二環性の基としては、例えば、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ナフタレン等が挙げられる。

【0062】

式(II)において、基Tは、より好ましくは、下記式(a)の基を表す：

【化12】



【上記式中、

E、G、J、L、およびMは、同一または異なってもよく、CまたはNを表し、かつ

R¹⁰～R¹⁴は、同一または異なってもよく、

- (1) 水素原子；
- (2) ハロゲン原子；
- (3) 水酸基；
- (4) シアノ基；
- (5) ニトロ基；
- (6) C₁－6アルキル基；
- (7) C₂－6アルケニル基；
- (8) C₂－6アルキニル基；
- (9) C₁－6アルコキシ基；
- (10) C₁－6アルキルチオ基；

{ここで、前記の(6) C₁－6アルキル基、(7) C₂－6アルケニル基、(8) C₂－6アルキニル基、(9) C₁－6アルコキシ基、および(10) C₁－6アルキルチオ基は、

- (I) 水酸基、
- (II) ハロゲン原子、
- (III) C₁－4アルコキシ基、
- (IV) 酸素原子、

(V) C₁－4アルキル基、C₁－4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(VI) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C₁－4アルキル基により置換されていてもよく、さらにこのC₁－4アルキル基は、水酸基、またはC₁－4アルコキシ基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい} ；

(1 1) —NR^aR^b 基；

(1 2) —CO—OR^c 基；

(1 3) —CO—NR^dR^e 基；

{ここで、前記(1 1)～(1 3)の基中の、R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1—4 アルキル基を表し、さらにこのC 1—4 アルキル基は、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) C 1—4 アルコキシ基、

(d) C 1—4 アルキル基、C 1—4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1—4 アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

さらに、R^dおよびR^eはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和の3～9員の複素環式基を形成してもよく、このとき、この複素環式基は、C 1—4 アルキル基、C 1—4 アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよく、またこの複素環式基は、1以上のヘテロ原子をさらに有しているともよい} ；

(1 4) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(1 5) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(1 6) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(1 4)炭素環式基、(1 5)複素環式基、および(1 6)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1—4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1—4 アルキル基、(vii) C 2—4 アルケニル基、(viii) C 2—4 アルキニル基、(ix) C 1—4 アルコキシ基、(x) C 1—4 アルキルチオ基、(xi) —CO—OR^f 基、または、(xii) —CO—NR^gR^h 基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1—4 アルキル基を表す)により置換されていてもよい}、

を表し、
R^{1 0}とR^{1 1}、R^{1 1}とR^{1 2}、R^{1 2}とR^{1 3}、およびR^{1 3}とR^{1 4}とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、かつ、この炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1—4 アルキル基に置換されていてもよい)、(vi) C 1—4 アルキル基、(vii) C 2—4 アルケニル基、(viii) C 2—4 アルキニル基、(ix) C 1—4 アルコキシ基、(x) C 1—4 アルキルチオ基、(xi) —CO—OR^f 基、または、(xii) —CO—NR^gR^h 基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、またはC 1—4 アルキル基を表す)により置換されていてもよく、

ただし、R^{1 0}～R^{1 4}のうち、それが結合するE、G、J、L、およびMが窒素原子であるものは存在しない}。

【0063】

式(II)において、基Tが式(a)の基を表し得る場合において、好ましくは、式(a)中、E、G、J、L、およびMのうちのいずれか一つは窒素原子を表し、かつ、他のものはいずれも炭素原子を表す。より好ましくは、Lは窒素原子を表し、かつ、E、G、JおよびMは炭素原子を表す。

【0064】

本発明による一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-1)または式(a-2)の基を表す【これらの式中、置換基の定義は前記定義の通りである】。また、本発明による別の一つのさらに好ましい態様によれば、式(II)において、基Tは、式(a-3)の基を表す【この式中、置換基の定義は前記定義の通りである】。

【0065】

式(I)および式(II)中の式(a-1)または式(a-2)の基において、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択され、さらにより好ましくは、いずれもが水素原子を表す。

【0066】

式(a-3)の基において、 $R^{22} \sim R^{25}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、およびC1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、およびメチル基からなる群より選択され、さらにより好ましくは、いずれもが水素原子を表す。

【0067】

R^{10} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

【0068】

本発明の一つの好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素原子、ハロゲン原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択され、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択される。さらにより好ましくは、 R^{11} および R^{12} は共にメチル基を表すか、または、 R^{11} が水素原子を表して、かつ R^{12} がエチル基を表す。

【0069】

本発明の一つのより好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} が、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C1-4アルキル基からなる群より選択される場合において、 R^{10} が水素原子を表す。さらにより好ましくは、このとき、式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15} \sim R^{18}$ および $R^{19} \sim R^{21}$ は、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、最も好ましくは、式(a-1)または式(a-2)の基中の $R^{15} \sim R^{18}$ および $R^{19} \sim R^{21}$ は全て、水素原子である。

【0070】

本発明の別の好ましい態様によれば、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する。このとき、 R^{10} は好ましくは、水素原子を表す。より好ましくは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員の炭素環式もしくは複素環式基を形成すし、さらに好ましくは、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって不飽和の6員複素環式基を形成する。

【0071】

R^{13} が存在する場合には、 R^{13} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

【0072】

R^{14} は、好ましくは、

置換されていてもよい、C1-4アルキル基、または、

置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。ここで、前記C1-4アルキル基についての「置換されていてもよい

」とは、式（I）または式（II）における「（6）C 1－6 アルキル基」と同様にして前記アルキル基が置換されていてもよいことを意味する。またここで、前記炭素環式基もしくは複素環式基についての「置換されていてもよい」とは、式（I）または式（II）における「（14）炭素環式基」または「（15）複素環式基」と同様にして、前記炭素環式基もしくは複素環式基が置換されていてもよいことを意味する。

【0073】

R¹¹ および R¹² が、水素原子、ハロゲン原子、C 1－4 アルキル基、および C 1－4 アルコキシ基からなる群より選択される場合、好ましくは、水素原子、および、C 1－4 アルキル基からなる群より選択される場合において、R¹⁴ は、好ましくは、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基である。このとき、より好ましくは、R¹⁴ は、置換されていてもよい、不飽和の6員の複素環式基であり、さらに好ましくは、2－ピリジル、または、2，6－ピリミジルである。

【0074】

R¹¹ および R¹² が、R¹¹ および R¹² は、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成する場合において、R¹⁴ は、好ましくは、置換されていてもよい、C 1－4 アルキル基、または、置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。ここで、R¹¹ および R¹² が表すことがある C 1－4 アルキル基は、好ましくは、非置換 C 1－4 アルキル基である。またここで、R¹¹ および R¹² が表すことがある炭素環式基もしくは複素環式基は、好ましくは、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基であり、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C 1－4 アルキル基、または C 1－4 アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらにより好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1－2 アルキル基、または (ix') C 1－2 アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。

【0075】

A が式 (a-3) の基を表す場合において、

R¹⁴ は、好ましくは、

置換されていてもよい、C 1－4 アルキル基、

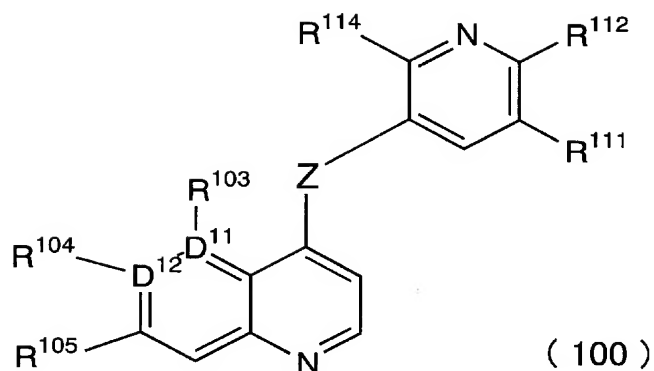
置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す。一つのより好ましい態様によれば、R¹⁴ は、非置換 C 1－4 アルキル基を表す。別の一つのより好ましい態様によれば、置換されていてもよい、不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C 1－4 アルキル基、または C 1－4 アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらにより好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1－2 アルキル基、または (ix') C 1－2 アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基である。

【0076】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式（I）の化合物は、下記式（100）の化合物であることができる：



【上記式 (1 0 0) 中、

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

D^{11} および D^{12} のいずれか一方は、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R^{103} は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、

R^{104} および R^{105} は、同一または異なっているてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C_{1-6} アルキル基；

(9) C_{1-6} アルコキシ基；

(1 2) $-CO-OR^c$ 基；

(1 3) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(1 4) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の炭素環式基；

(1 5) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の複素環式基；または

(1 6) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8 ～ 1 2 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式 (I) の定義に従って置換されているてもよい)
を表し、

R^{111} および R^{112} は、同一または異なっているてもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、および C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、および、 C_{1-4} アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択され、

R^{114} は、

(1 4 ' ') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基；

(1 5 ' ') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環式基；または

(1 6 ' ') ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 1 0 員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の (1 4 ' ') 炭素環式基、(1 5 ' ') 複素環式基、および (1 6 ' ') ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基 (ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、 C_{1-4} アルキル基に置換されているてもよい)、(vi) C_{1-4} アルキル基、(vii) C_{2-4} アルケニル基、(viii) C_{2-4} アルキニル基、(ix) C_{1-4} アルコキシ基、(x) C_{1-4} アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基 (ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているてもよく、水素原子、または C_{1-4} アルキル基を表す) により置換されているてもよい}、
を表す]。

【0077】

式(100)において、好ましくは、Zが—O—を表す場合、R¹⁰³は、水素原子を表す。

【0078】

式(100)において、好ましくは、R¹⁰⁴およびR¹⁰⁵は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表す。

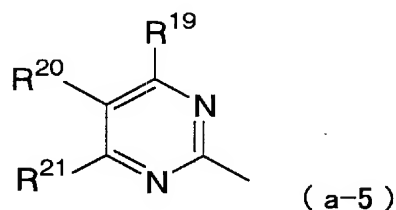
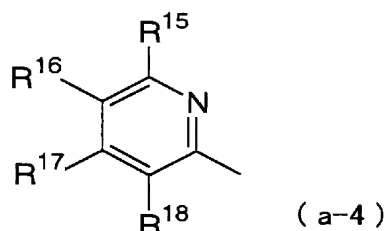
【0079】

式(100)において、好ましくは、R¹¹¹およびR¹¹²は共にメチル基を表すか、または、R¹¹¹が水素原子を表して、かつR¹¹²がエチル基を表す。

【0080】

式(100)において、好ましくは、R¹¹⁴は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す：

【化14】



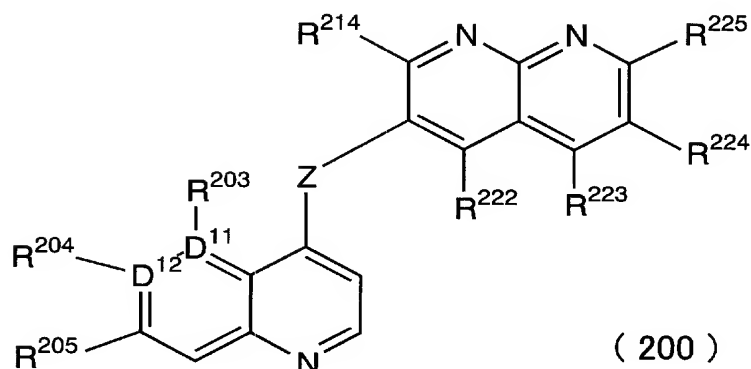
【上記式中、

R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C1-2アルキル基、およびC1-2アルコキシ基からなる群より選択され、より好ましくは、R¹⁵～R¹⁸、およびR¹⁹～R²¹は全て、水素原子を表す】。

【0081】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記式(200)の化合物であることができる：

【化15】



【上記式(200)中、

Zは、—O—、—NH—、—S—または—C(=O)—を表し、好ましくは、—O—、または—NH—を表し、より好ましくは、—O—を表し、

D¹¹およびD¹²のいずれか一方が、窒素原子を表して、他方が炭素原子を表し、

R²⁰³は、水素原子、またはハロゲン原子を表し、好ましくは、水素原子を表し、

R²⁰⁴ および R²⁰⁵ は、同一または異なっているとしてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C¹⁻⁶ アルキル基；

(9) C¹⁻⁶ アルコキシ基；

(12) -CO-OR^c 基；

(13) -CO-NR^dR^e 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3～9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8～12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式 (I) の定義に従って置換されているとしてもよい)

を表し、

R²²²～R²²⁵ は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C¹⁻⁴ アルキル基、および C¹⁻⁴ アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、および、C¹⁻⁴ アルキル基からなる群より選択され、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し、

R²¹⁴ は、

非置換 C¹⁻⁴ アルキル基、

置換されているとしてもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

置換されているとしてもよい、ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す]。

【0082】

式 (200) において、好ましくは、Z が -O- を表して、R²⁰³ が水素原子を表す場合、R²²²～R²²⁵ は全て、水素原子を表す。

【0083】

式 (200) において、好ましくは、R²⁰⁴ および R²⁰⁵ は、水素原子、ハロゲン原子、または C¹⁻⁴ アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、さらに好ましくは、水素原子を表し、

【0084】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式 (200) において、R²¹⁴ は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、C¹⁻⁴ アルキル基、または C¹⁻⁴ アルコキシ基により置換されているとしてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C¹⁻² アルキル基、または (ix') C¹⁻² アルコキシ基により置換されているとしてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C¹⁻² アルキル基、または (ix') C¹⁻² アルコキシ基により置換されているとしてもよい、フェニル基を表し、さらにより好ましくは、置換されていないフェニル基を表す。

【0085】

本発明の別の一つの好ましい態様によれば、式 (200) において、R²¹⁴ は、メチル基またはエチル基を表す。

【0086】

本発明の別の態様によれば、式 (I) において、D¹～D⁴ が全て炭素原子である場合には、下記 I) または II) の条件を満たすことが必要である：

I) R⁴ および R⁵ の少なくともいずれか一方が、前記 (4) シアノ基、(5) ニトロ基、(12) -CO-OR^c 基、(13) -CO-NR^dR^e 基 (このとき R^d および R^e のいずれか一方は置換されているとしてもよい C¹⁻⁴ アルキル基である)、(14) 炭素環式基、(15) 複素環式基 (このとき、この複素環式基は少なくとも 1 つの置換基を

有する)、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す;

II) Lが窒素原子を表し、E、G、JおよびMが炭素原子を表し、 R^{10} が水素原子を表し、 R^{14} が前記の(6)C1-6アルキル基、(14)炭素環式基、(15)複素環式基、または(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基を表す。

【0087】

本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、

R^1 および R^2 は水素原子を表し、かつ

R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方は、同一または異なっているもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ

R^4 および R^5 は、同一または異なっているもよく、

(4)シアノ基;

(5)ニトロ基;

(12)-CO-OR^c基;

(13)-CO-NR^dR^e基;

{ここで、前記(12)および(13)の基中の、R^c、R^d、およびR^eは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表し、このとき、R^dおよびR^eはその少なくとも一方はC1-4アルキル基であり、さらにこのC1-4アルキル基は、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子、

(c)C1-4アルコキシ基、

(d)C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよい、飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基もしくは複素環式基、または、

(e)アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)

により置換されていてもよい}、

(14)飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基;

(15)飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基;または

(16)ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の(14)炭素環式基、(15)複素環式基、および(16)ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)シアノ基、(iv)ニトロ基、(v)アミノ基(ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい)、(vi)C1-4アルキル基、(vii)C2-4アルケニル基、(viii)C2-4アルキニル基、(ix)C1-4アルコキシ基、(x)C1-4アルキルチオ基、(xi)-CO-OR^f基、または、(xii)-CO-NR^gR^h基(ここで、R^f、R^g、およびR^hは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す)により置換されていてもよく、さらに前記(15)複素環式基は、少なくとも1つの置換基を有する}

を表す。この場合、より好ましくは、 R^4 および R^5 は、

-CO-NR^dR^e基{ここでこの基中、R^dおよびR^eは、同一または異なっているもよく、水素原子、またはC1-2アルキル基を表し、さらにこのC1-2アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、フェニル基、または、アミノ基により置換されていてもよい};または

フェニル基{ここでこの基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(v')アミノ基、(vi')C1-2アルキル基、または(vi')C1-2アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

【0088】

本発明の別のより好ましい態様によれば、式（I）において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、 R^4 および R^5 の少なくともいずれか一方は、

不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、または

二環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表す。

【0089】

本発明の別のより好ましい態様によれば、式（I）において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、前記した通りのものを表し、このとき、Lは窒素原子を表し、かつE、G、JおよびMは炭素原子を表す。

【0090】

本発明の別のより好ましい態様によれば、式（I）において、 $D^1 \sim D^4$ が全て炭素原子である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、前記した通りのものを表し、このとき、 R^{14} は、

（6）C 1－6 アルキル基；

（ここで、このアルキル基は、式（I）の定義に従って置換されていてもよい）

（14'）飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；

（15'）飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基；または

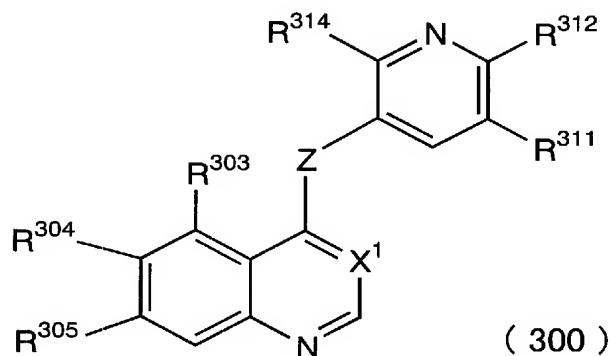
（16'）二環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の（14'）炭素環式基、（15'）複素環式基、および（16'）二環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1－4 アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1－4 アルキル基、(vii) C 2－4 アルケニル基、(viii) C 2－4 アルキニル基、(ix) C 1－4 アルコキシ基、(x) C 1－4 アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1－4 アルキル基を表す）により置換されていてもよい}、を表す。

【0091】

本発明の別の好ましい態様によれば、式（I）において、 D^1 および D^2 が共に炭素原子を表す場合、式（I）の化合物は、下記式（300）の化合物であることができる：

【化16】



【上記式（300）中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

R^{303} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R^{304} および R^{305} は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C 1-6アルキル基；

(9) C 1-6アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^c$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3~9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3~9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8~12員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されていてもよい）を表し、

R^{311} および R^{312} は共にメチル基を表すか、または、 R^{311} は水素原子を表して、かつ R^{312} はエチル基を表し、かつ

R^{314} が、不飽和の6員の複素環式基を表す〔ここで、この複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C 1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C 1-4アルキル基、(vii) C 2-4アルケニル基、(viii) C 2-4アルキニル基、(ix) C 1-4アルコキシ基、(x) C 1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC 1-4アルキル基を表す）により置換されていてもよい〕。

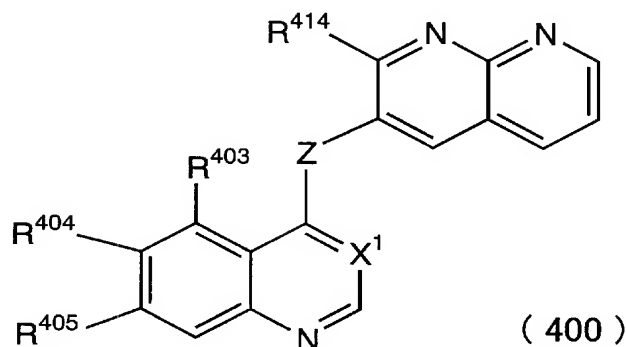
【0092】

式(300)において、好ましくは、Zが $-O-$ を表す場合、 R^{303} は、水素原子を表し、かつ R^{314} は、式(a-4)または式(a-5)の基を表す。このとき、式(a-4)または式(a-5)において、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、およびメトキシ基からなる群より選択される。

【0093】

本発明の別の好ましい態様によれば、式(I)において、 D^1 および D^2 が共に炭素原子を表す場合、式(I)の化合物は、下記式(400)の化合物であることができる：

【化17】



〔上記式(400)中、

X^1 は、CHまたはNを表し、

Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

R^{403} は、水素原子、ハロゲン原子、または $C1-4$ アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表し、

R^{404} および R^{405} は、同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) $C1-6$ アルキル基；

(9) $C1-6$ アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^c$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、これらの基はそれぞれ、式(I)の定義に従って置換されているいてもよい）を表し、

R^{414} は、

(6) $C1-6$ アルキル基；

（ここで、このアルキル基は、前記式(I)における定義に従って置換されているいてもよい）

(14') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基；

(15') 飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環式基；または

(16') ニ環性の飽和もしくは不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の(14')炭素環式基、(15')複素環式基、および(16')ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、 $C1-4$ アルキル基に置換されているいてもよい）、(vi) $C1-4$ アルキル基、(vii) $C2-4$ アルケニル基、(viii) $C2-4$ アルキニル基、(ix) $C1-4$ アルコキシ基、(x) $C1-4$ アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または $C1-4$ アルキル基を表す）により置換されているいてもよい}、を表す】。

【0094】

式(400)において、好ましくは、Zが $-O-$ を表す場合、 R^{403} は、水素原子を表し、かつ

R^{414} は、

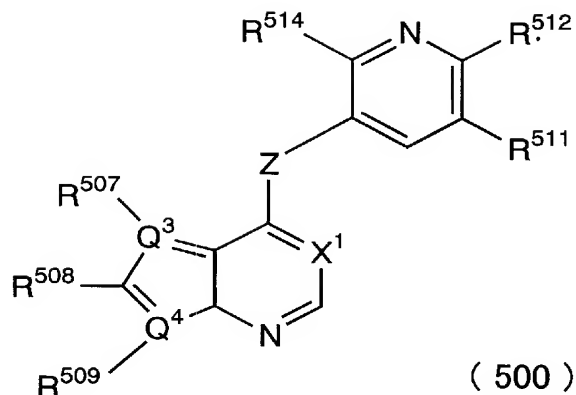
不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、 $C1-4$ アルキル基、 $C1-4$ アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されているいてもよい）、または

ニ環性の不飽和の9もしくは10員の炭素環式基もしくは複素環式基（ここで、この炭素環式基もしくは複素環式基は、 $C1-4$ アルキル基、 $C1-4$ アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されているいてもよい）

を表す。このときより好ましくは、 R^{414} は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') $C1-2$ アルキル基、または(ix') $C1-2$ アルコキシ基により置換されているいてもよい、フェニル基を表す。

【0095】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(II)の化合物は、下記式(500)の化合物であることができる：



【上記式 (5 0 0) 中、

X^1 は、 CH 、または N を表し、

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、好ましくは、 $-O-$ 、または $-NH-$ を表し、より好ましくは、 $-O-$ を表し、

Q^3 および Q^4 のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

$R^{507} \sim R^{509}$ は、同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) $C1-6$ アルキル基；

(9) $C1-6$ アルコキシ基；

(12) $-CO-OR^c$ 基；

(13) $-CO-NR^dR^e$ 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の 3 ～ 9 員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の 8 ～ 12 員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式 (II) における場合と同様にして置換されているともよい)

を表し、

R^{511} および R^{512} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、および、 $C1-4$ アルキル基からなる群より選択され、好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基からなる群より選択され、

R^{514} は、

(14'') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基；

(15'') 飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環式基；または

(16'') ニ環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基；

{ここで、前記の (14'') 炭素環式基、(15'') 複素環式基、および (16'') ニ環性の炭素環式基もしくは複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基 (ここでこのアミノ基の 1 または 2 の水素原子は、 $C1-4$ アルキル基に置換されているともよい)、(vi) $C1-4$ アルキル基、(vii)

$C2-4$ アルケニル基、(viii) $C2-4$ アルキニル基、(ix) $C1-4$ アルコキシ基、(x) $C1-4$ アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基 (ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、または $C1-4$ アルキル基を表す) により置換されているともよい}、

を表す】。

【0096】

式(500)において、好ましくは、

Q^3 が硫黄原子を表す場合、 Q^4 が炭素原子を表すか、または、

Q^3 が炭素原子を表す場合、 Q^4 が硫黄原子を表す。

【0097】

式(500)において、 R^{511} および R^{512} は共にメチル基を表すか、または R^{511} が水素原子を表して、かつ R^{512} がエチル基を表す。このとき、好ましくは、Zは—O—を表す。

【0098】

式(500)において、好ましくは、 R^{514} は、下記の式(a-4)または式(a-5)の基を表す。なおここで、式(a-4)または式(a-5)中、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、およびC1-4アルコキシ基からなる群より選択され、好ましくは、 $R^{15} \sim R^{18}$ 、および $R^{19} \sim R^{21}$ は全て、水素原子を表す。

【0099】

R^{507} および R^{509} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

【0100】

R^{508} は、好ましくは、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(v')アミノ基、(vi')C1-2アルキル基、または(ix')C1-2アルコキシ基により置換されているてもよい}

を表す。

【0101】

式(500)において、好ましくは、

R^{507} および R^{509} は、水素原子、ハロゲン原子、またはC1-4アルキル基を表し、かつ、このとき

R^{508} は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C1-4アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(v')アミノ基、(vi')C1-2アルキル基、または(ix')C1-2アルコキシ基により置換されているてもよい}

を表す。

【0102】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(500)において、

Q^3 は硫黄原子を表し、

Q^4 は炭素原子を表し、

R^{508} は、

水素原子、

C 1－4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1－2 アルキル基、または(ix') C 1－2 アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R⁵⁰⁹ は水素原子を表す。このとき、より好ましくは、R⁵⁰⁸ は、水素原子またはフェニル基を表す。

【0103】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(500)において、

Q³ は炭素原子を表し、

Q⁴ は硫黄原子を表し、かつ

R⁵⁰⁷ および R⁵⁰⁸ は、水素原子、および C 1－4 アルキル基からなる群より選択される。このとき、より好ましくは、

R⁵⁰⁷ および R⁵⁰⁸ が共に、水素原子であるか、

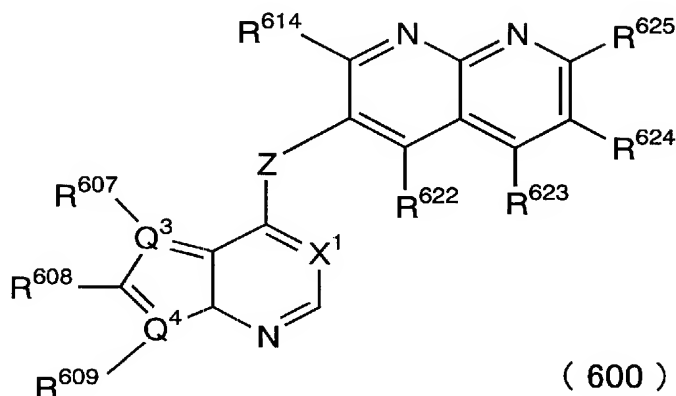
R⁵⁰⁷ および R⁵⁰⁸ が共に、メチル基であるか、または

R⁵⁰⁷ がメチル基であって、R⁵⁰⁸ が水素原子であるか、のいずれかである。

【0104】

本発明の一つの好ましい態様によれば、式(II)の化合物は、式(600)の化合物であることができる：

【化19】



【上記式(600)中、

X¹ は、CH、またはNを表し、

Zは、－O－、－NH－、－S－または－C(=O)－を表し、

Q³ および Q⁴ のいずれか一方は、硫黄原子を表して、他方は炭素原子を表し、

R⁶⁰⁷ ～ R⁶⁰⁹ は、同一または異なってもよく、

(1) 水素原子；

(2) ハロゲン原子；

(3) 水酸基；

(6) C 1－6 アルキル基；

(9) C 1－6 アルコキシ基；

(12) －CO－OR^c 基；

(13) －CO－NR^dR^e 基；

(14) 飽和もしくは不飽和の3～9員の炭素環式基；

(15) 飽和もしくは不飽和の3～9員の複素環式基；または

(16) ニ環性の飽和もしくは不飽和の8～12員の炭素環式基もしくは複素環式基
(ここで、これらの基はそれぞれ、式(II)における場合と同様にして置換されていても

よい)

を表し、

$R^{622} \sim R^{625}$ は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C^{1-4} アルキル基、および C^{1-4} アルコキシ基からなる群より選択され、

R^{614} は、

非置換 C^{1-4} アルキル基、

置換されていてもよい、不飽和の 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、または

置換されていてもよい、二環性の飽和もしくは不飽和の 9 もしくは 10 員の炭素環式基もしくは複素環式基

を表す】。

【0105】

式 (600) において、好ましくは、

Q^3 が硫黄原子を表す場合、 Q^4 が炭素原子を表すか、または、

Q^3 が炭素原子を表す場合、 Q^4 が硫黄原子を表す。

【0106】

式 (600) において、Z が $-O-$ を表す場合、好ましくは、 $R^{622} \sim R^{625}$ は全て、水素原子を表す。

【0107】

本発明の一つ好ましい態様によれば、式 (600) において、 R^{614} は、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、 C^{1-4} アルキル基、または C^{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、より好ましくは、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C^{1-2} アルキル基、または (ix') C^{1-2} アルコキシ基により置換されていてもよい、フェニル基であり、さらに好ましくは、置換されていないフェニル基である。

【0108】

本発明の別の一つ好ましい態様によれば、式 (600) において、 R^{614} は、メチル基、またはエチル基を表す。

【0109】

R^{607} および R^{609} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、または C^{1-4} アルキル基を表し、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはメチル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。

【0110】

R^{608} は、好ましくは、

水素原子、

ハロゲン原子、

C^{1-4} アルキル基、

飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の 6 員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C^{1-2} アルキル基、または (ix') C^{1-2} アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表す。

【0111】

式 (600) において、好ましくは、 R^{607} および R^{609} は、水素原子、ハロゲン原子、または C^{1-4} アルキル基を表し、

R^{608} は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C^{1-4} アルキル基、

飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基、または

飽和もしくは不飽和の6員の複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基、および複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1-2 アルキル基、または(ix') C 1-2 アルコキシ基により置換されていてもよい}
を表す。

【0112】

本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、

Q³は硫黄原子を表し、

Q⁴は炭素原子を表し、

R⁶⁰⁸は、

水素原子、

C 1-4 アルキル基、

飽和もしくは不飽和の6員の炭素環式基もしくは複素環式基

{ここで、前記の炭素環式基または複素環式基は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(v') アミノ基、(vi') C 1-2 アルキル基、または(ix') C 1-2 アルコキシ基により置換されていてもよい}

を表し、かつ

R⁶⁰⁹は水素原子を表す。このときより好ましくは、R⁶⁰⁸は、水素原子またはフェニル基を表す。

【0113】

本発明の一つ好ましい態様によれば、式(600)において、

Q³は炭素原子を表し、

Q⁴は硫黄原子を表し、かつ

R⁶⁰⁷およびR⁶⁰⁸が、水素原子、およびC 1-4 アルキル基からなる群より選択される。このときより好ましくは、

R⁶⁰⁷およびR⁶⁰⁸が共に、水素原子であるか、

R⁶⁰⁷およびR⁶⁰⁸が共に、メチル基であるか、または

R⁶⁰⁷がメチル基であって、R⁶⁰⁸が水素原子であるか、のいずれかである。

【0114】

本発明による化合物のより好ましい化合物としては、実施例に記載される化合物が挙げられる。

本発明による化合物が式(I)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい化合物は、化合物1~27、30、31、37~70、73、74および81~177からなる群より選択される。より好ましくは、化合物1、4、6、13、16、18、27、30、37、49、50、51、56、66、103、110、117、126、133、140~145、155、158、159、161、162、および174~177である。

本発明による化合物が式(II)の化合物である場合、本発明による化合物の好ましい化合物は、化合物28、29、32~35、71、72、75~78からなる群より選択される。より好ましくは、化合物28、32、および33である。

【0115】

化合物の塩または溶媒和物

本発明による化合物は、その薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェ

ニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物）、およびエーテル和物（例えば、ジエチルエーテル和物）が挙げられる。

【0116】

本発明による化合物の製造

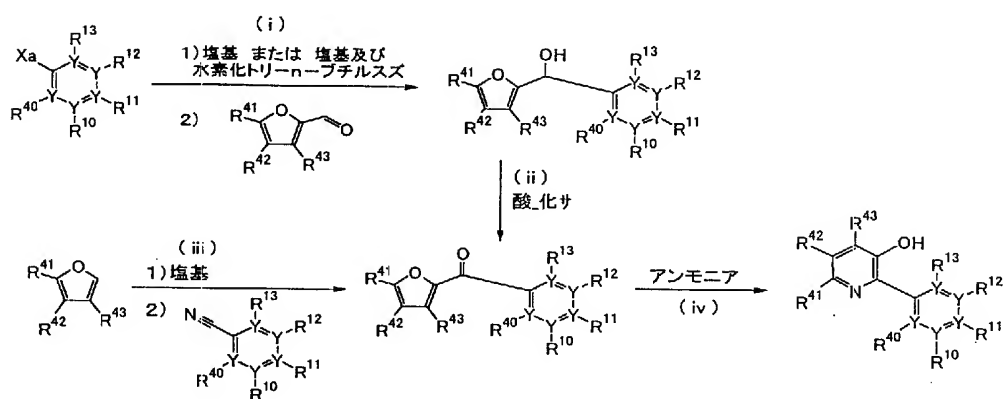
本発明の化合物は、例えば、スキーム1からスキーム17に従って製造できる。また、本発明による化合物と構造上近似する参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、例えば、後述するスキームr1～r34に従って製造できる。本発明において、化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。

【0117】

スキーム1

本発明による化合物の部分構造であるピピリジン誘導体は、例えば、スキーム1に従って製造できる。

【化20】



【上記スキーム中、

R¹⁰～R¹³は、上記において定義された内容と同義であり、

R⁴⁰およびX^aは、R¹⁰の定義と同義のものから選択され、

R⁴¹～R⁴³は、R¹⁵の定義と同義のものから選択され、

Yは、それぞれ独立して、CまたはNを表す】。

【0118】

このスキームにおいては、下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる：

(I) アリルハロゲン誘導体に対して、塩基（例えばn-ブチルリチウム）を直接作用させるか、または、例えば水素化トリ-n-ブチルスズを用いてトリアルキルスズ化した後に塩基（例えばn-ブチルリチウム）を作用させ、フルフラール誘導体と反応させることにより（上記工程(i)）、アルコール誘導体を得る。次いで得られたアルコール誘導体を適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン）で酸化する（上記工程(ii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。

(II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬（例えばn-ブチルリチウム）を作用させ、次いでアシル化剤を作用させる（上記工程(iii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。

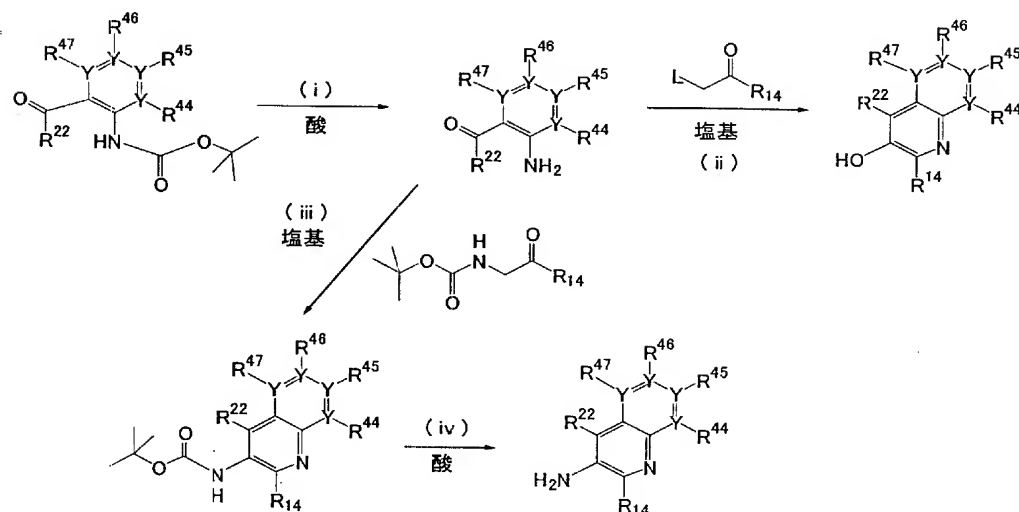
上記(I)または(II)により得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる（上記工程(iv)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0119】

スキーム2

本発明による化合物の部分構造であるナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム 2 に従って製造できる。

【化 2 1】



【上記スキーム中、

R¹⁴ および R²² は、上記において定義された内容と同義であり、

R⁴⁴ ~ R⁴⁷ は、R²³ の定義と同義のものから選択され、

Y は、それぞれ独立して、C または N を表す】。

【0120】

アミノ基が保護されたアニリン誘導体を脱保護し（上記工程(i)）、得られた o-アシルアニリン誘導体にメチルケトン誘導体を作用させ（上記工程(ii)）ることにより、目的とする 3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。

また、上記で製造した o-アシルアニリン誘導体にアミノ基が保護されたアミノメチルケトン誘導体を作用させ（上記工程(iii)）、得られた化合物のアミノ基の脱保護を行う（上記工程(iv)）ことにより、目的とする 3-アミノピリジン誘導体を得ることができる。

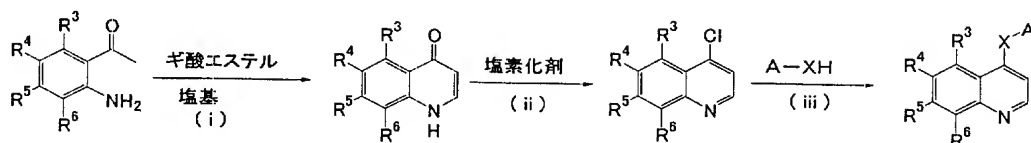
【0121】

スキーム 3 および 4

本発明に従うキノリン誘導体は、例えば、スキーム 3 またはスキーム 4 に従って製造できる。

スキーム 3 :

【化 2 2】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0122】

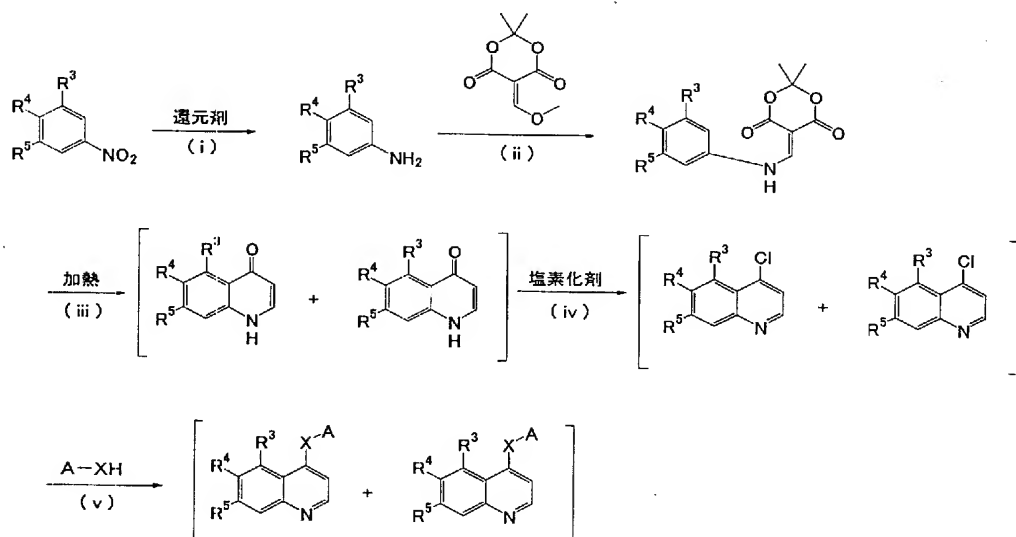
スキーム 3 において、中間体であるキノロン誘導体は、WO 97/17329 号等に従って合成できる。また、4-クロロキノリン誘導体は、例えば、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) または WO 98/47873 号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた 4-クロロキノリン誘導体に対して、適当な溶

媒中（例えば 1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば 4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する 3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程 (iii)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0123】

スキーム 4：

【化 23】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0124】

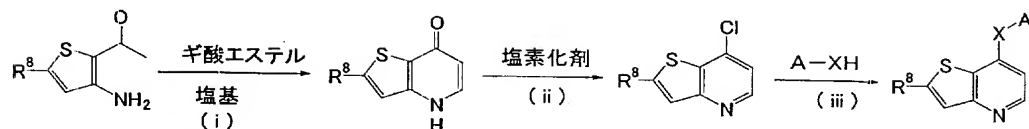
スキーム 4 において、中間体である 4-クロロキノリン誘導体は、例えば、WO 00/50405 号に記載の慣用方法によって合成できる。得られた 4-クロロキノリン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば 1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば 4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する 3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程 (v)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0125】

スキーム 5

本発明に従うチアゾピリジン誘導体は、例えば、スキーム 5 に従って製造できる。

【化 24】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0126】

アセチルアミノチオフェン誘導体を適当な塩基（例えばナトリウムメトキシド）存在下ギ酸エステルと反応させ（上記工程 (i)）、得られたチエノピリジン-7-オン誘導体を適当な塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）と反応させる（上記工程 (ii)）。得られた 7-クロロチエノピリジン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば 1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば 4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する 3-アミノピリジン誘導体を作用させ

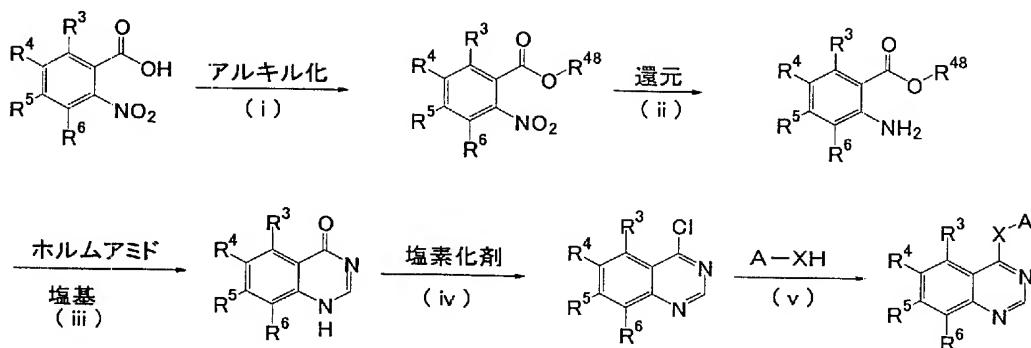
る（上記工程 (iii)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0127】

スキーム6

本発明に従うキナゾリン誘導体は、例えば、スキーム6に従って製造できる。

【化25】



[上記スキーム中、

R^{48} は、工程 (iii) の環化反応に好適な基を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

【0128】

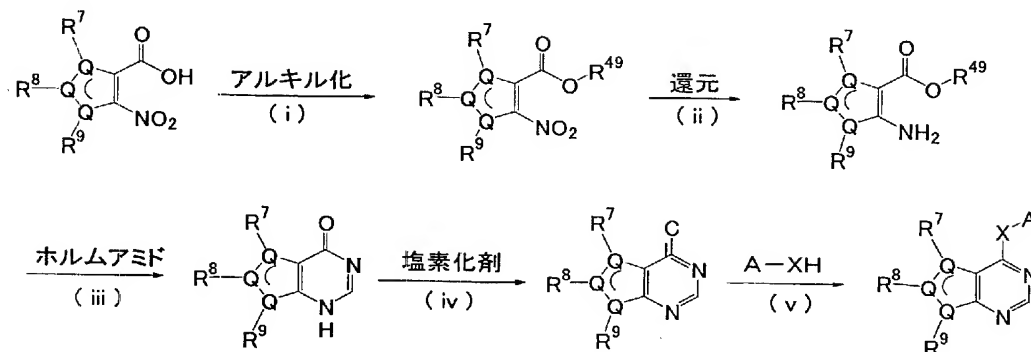
4-クロロキナゾリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946), J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) や小竹監修、大有機化学、17巻、150頁、朝倉書店（1967年発行）に記載されるような慣用方法によって合成できる。得られた4-クロロキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程 (v)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0129】

スキーム7

本発明に従うヘテロ縮合環系ピリミジン誘導体は、例えば、スキーム7に従って製造できる。

【化26】



[上記スキーム中、

R^{49} は、工程 (iii) の環化反応に好適な基を表し、

Qは、それぞれ独立して、C、SまたはNを表す]。

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である]。

【0130】

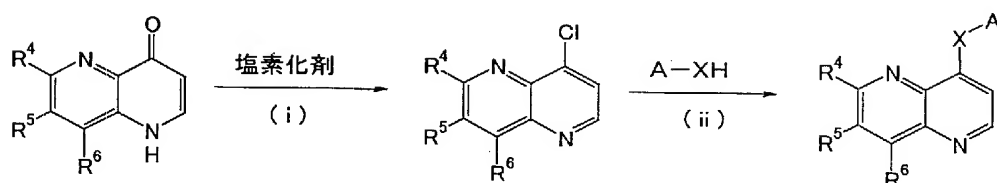
o-ニトロカルボン酸導体を適当なアルキル化剤（例えばヨウ化メチル）と反応させ（上記工程(i)）、得られた化合物のニトロ基を適当な還元剤（例えば水酸化パラジウム／水素ガス）を用いて還元する（上記工程(ii)）ことにより、o-アミノカルボン酸エステルを得ることができる。得られえたo-アミノカルボン酸エステルをホルムアミドと反応させ（上記工程(iii)）、得られた化合物を適当な塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）と反応させる（上記工程(iv)）。得られたクロロピリミジン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0131】

スキーム8

本発明に従う1，5-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。

【化27】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0132】

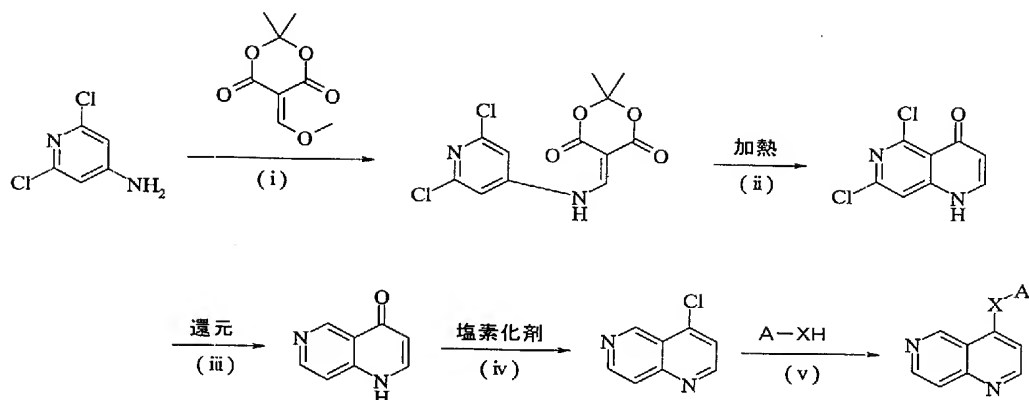
4-ナフチリジノン誘導体は、例えばスキーム3もしくはスキーム4と同様の手法によって合成できる。4-ナフチリジノン誘導体を、適当な塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）と反応させ（上記工程(i)）、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0133】

スキーム9

本発明に従う1，6-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。

【化28】



【0134】

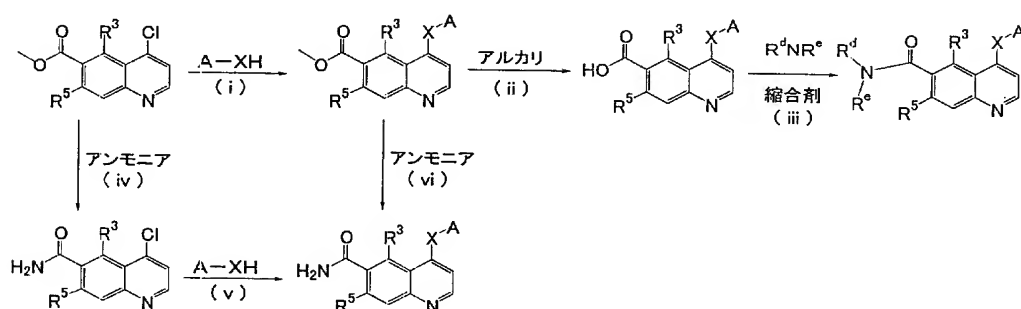
4-アミノ-2, 6-ジクロロピリジンを、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-【1, 3】ジオキサン-4, 6-ジオンと反応させ（上記工程(i)）、更に加熱（例えば220℃にて1時間）し（上記工程(ii)）、得られた化合物を適当な還元剤（例えば水酸化パラジウム／水素ガス）を用いて還元する（上記工程(iii)）ことで【1, 6】ナフチリジノン誘導体を得ることができる。得られた【1, 6】ナフチリジノン誘導体を適当な塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）と反応させ（上記工程(i)）、得られたクロロナフチリジン誘導体に対して適当な溶媒中（例えば1, 2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、目的とする化合物を合成することができる。

【0135】

スキーム10

本発明に従う6-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム10に従って製造できる。

【化29】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0136】

スキーム3もしくはスキーム4に従って製造されたキノリン-6-カルボン酸エステル誘導体に対して、適当な溶媒中（例えば1, 2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(i)）。得られた化合物を適当なアルカリ試薬（例えば水酸化リチウム）を用いてエステル加水分解を行い（上記工程(ii)）、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤（例えば1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物）を用いてアミンと縮合することによって（上記工程(iii)）、N-置換またはN二置換のアミド誘導体を得ることができる。

【0137】

また、N無置換アミド誘導体は下記のような2通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる：

(I) 上記工程(i)により得られた化合物を、アンモニアと反応させることによって（上記工程(vi)）、目的とする化合物を合成することができる。

(II) キノリン-6-カルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ（上記工程(iv)）、得られた化合物に対して適当な溶媒中（例えば1, 2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中において、適当な塩基（例えば4-ジメチルアミノピリジン）存在下、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する3-アミノピリジン誘導体を作用させ（上記工程(v)）ることによって、目的とする化合物を合成することができる。

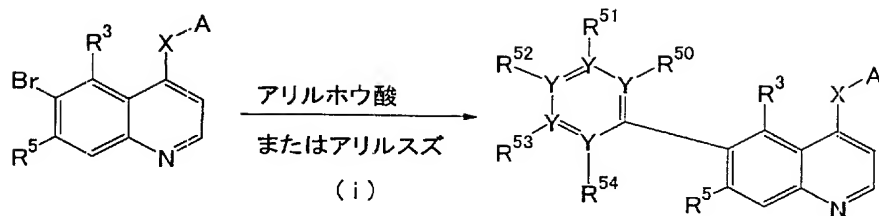
【0138】

スキーム11

本発明に従う6-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム11に従って製造でき

る。

【化30】



【上記スキーム中、

$R^{50} \sim R^{53}$ は、(i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) シアノ基、(iv) ニトロ基、(v) アミノ基（ここでこのアミノ基の1または2の水素原子は、C1-4アルキル基に置換されていてもよい）、(vi) C1-4アルキル基、(vii) C2-4アルケニル基、(viii) C2-4アルキニル基、(ix) C1-4アルコキシ基、(x) C1-4アルキルチオ基、(xi) $-CO-OR^f$ 基、または、(xii) $-CO-NR^gR^h$ 基（ここで、 R^f 、 R^g 、および R^h は、同一または異なってもよく、水素原子、またはC1-4アルキル基を表す）を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0139】

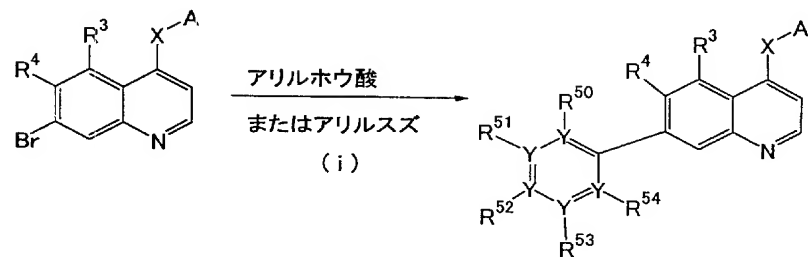
スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる（上記工程(i)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0140】

スキーム12

本発明に従う7-フェニルキノリン誘導体は、例えば、スキーム12に従って製造できる。

【化31】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0141】

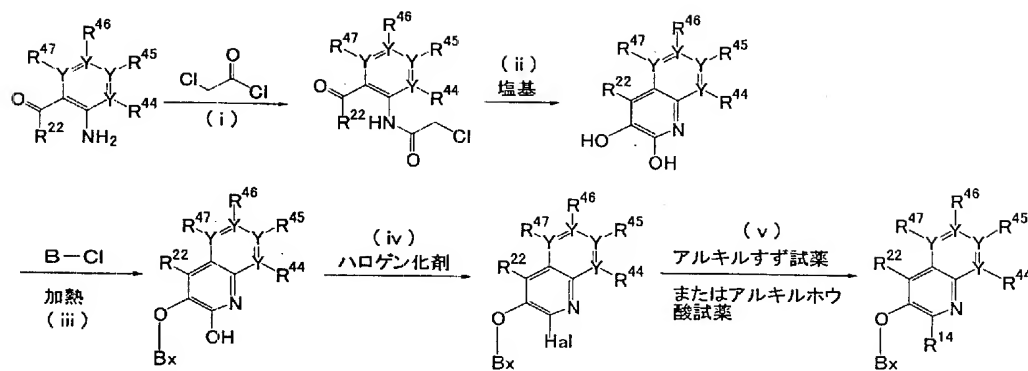
スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された7-ブロモキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる（上記工程(i)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0142】

スキーム13

本発明に従う2-ヘテロ環-ナフチリジン誘導体は、例えば、スキーム13に従って製造できる。

【化 3 2】



【上記スキーム中、

Hal は、ハロゲン原子を表し、

Bx は、スキーム 3 ～ 10 で得られる化合物を表し、

それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0143】

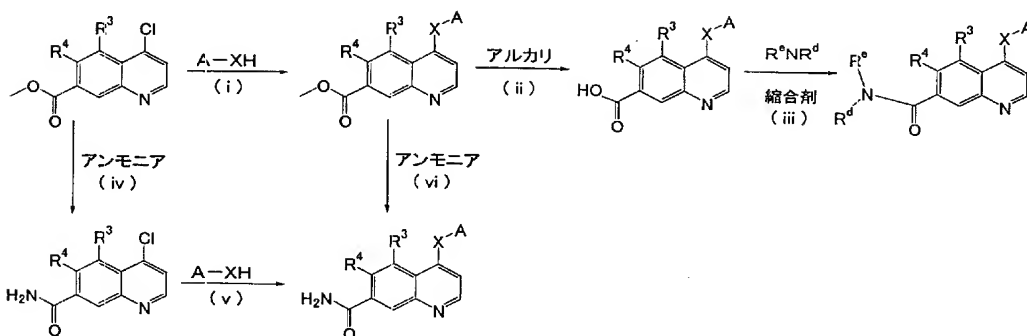
アニリン誘導体をクロロアセチルクロリドと作用させ（上記工程(i)）、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基（例えば水酸化カリウム水溶液）を作用させる（上記工程(ii)）ことにより 2、3-ジヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。得られた 2、3-ジヒドロキシピリジン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、スキーム 3 からスキーム 10 に従って製造された化合物を作用させる（上記工程(iii)）ことにより 2-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた 2-ヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤（例えばテトラブチルアンモニウムブロミド）を作用させる（上記工程(iv)）ことにより、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた 2-ハロキノリン誘導体を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0144】

スキーム 14

本発明に従う 7-アミドキノリン誘導体は、例えば、スキーム 14 に従って製造できる。

【化 3 3】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0145】

スキーム 3 もしくはスキーム 4 に従って製造されたキノリン-7-カルボン酸エステル誘導体に対して適当な溶媒中（例えば 1、2-ジクロロベンゼン）または無溶媒中におい

て適当な塩基（例えば４－ジメチルアミノピリジン）存在下、３－ヒドロキシピリジン誘導体または相当する３－アミノピリジン誘導体を作用させる（上記工程(i)）。得られた化合物を適当なアルカリ試薬（例えば水酸化リチウム）を用いてエステル加水分解を行い（上記工程(ii)）、得られたカルボン酸誘導体に対して適当な縮合剤（例えば１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物）を用いてアミンと縮合することにより（上記工程(iii)）、N－置換またはN二置換のアミド誘導体を得ることができる。

【0146】

また、N無置換アミド誘導体は下記のような２通りの経路により、目的とする化合物を合成することができる：

(I) 上記工程(i)により得られた化合物をアンモニアと反応させることにより（上記工程(vi)）目的とする化合物を合成することができる。

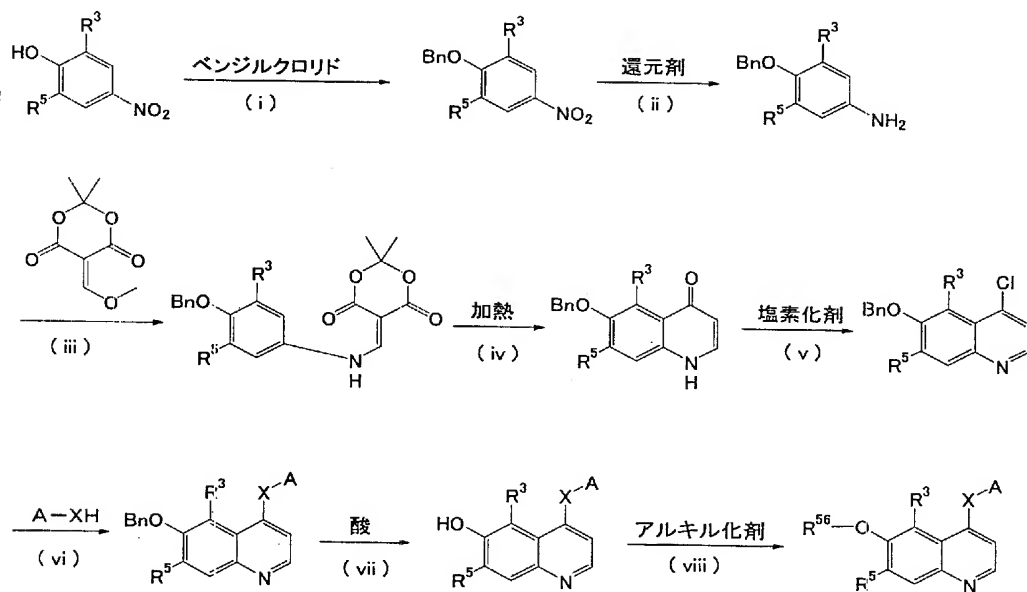
(II) キノリン－７－カルボン酸エステル誘導体をアンモニアと反応させ（上記工程(iv)）、得られた化合物に対して適当な溶媒中（例えば１、２－ジクロロベンゼン）または無溶媒中において適当な塩基（例えば４－ジメチルアミノピリジン）存在下、３－ヒドロキシピリジン誘導体あるいは相当する３－アミノピリジン誘導体を作用させ（上記工程(v)）ることにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0147】

スキーム15

本発明に従う６－アルコキシキノリン誘導体または７－アルコキシキノリン誘導体は、例えば、スキーム15に従って製造できる。

【化34】



【上記スキーム中、

R⁵⁶は、R⁴の定義において、－OR⁵⁶となる場合に選択され得る置換基を表し、それ以外の各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0148】

４－ニトロフェノール誘導体を、適当な溶媒中（例えばN、N－ジメチルホルムアミド）適当な塩基（例えば炭酸カリウム）存在下、ベンジルクロリドと反応させ（上記工程(i)）、得られた化合物をスキーム4と同様の方法に従うことによって（上記工程(ii)から(vi)）、６－ベンジルオキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた６－ベンジルオキシキノリン誘導体を適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）で処理することにより（上記工程(vii)）ベンジル基の脱保護を行う。生成したフェノールを適

当な溶媒中（例えばN、N-ジメチルホルムアミド）適当な塩基（たとえば炭酸カリウム）存在下アルキル化剤を反応させることにより（上記工程(viii)）目的とする6-アルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

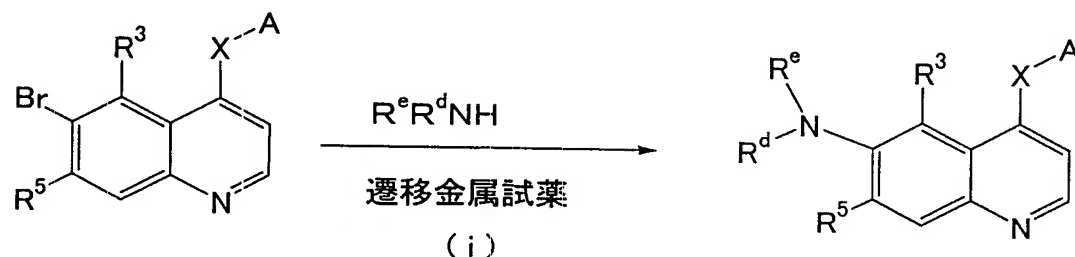
また、出発原料に3-ニトロフェノール誘導体を用いて同様の工程を行うことにより、目的とする7-アルコキシキノリン誘導体を得ることができる。

【0149】

スキーム16

本発明に従う6-アルキルアミン誘導体は、例えば、スキーム16に従って製造できる。

【化35】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0150】

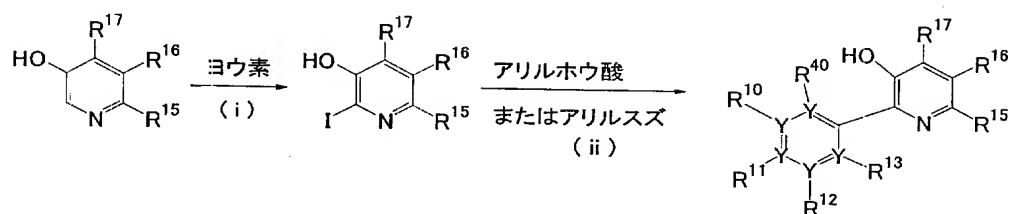
スキーム3もしくはスキーム4に従って製造された6-ブロモキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒（例えば酢酸パラジウム）および適当な塩基（例えば炭酸セシウム）存在下、アルキルアミンと反応させる（上記工程(i)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0151】

スキーム17

本発明による化合物のの一部構造であるピピリジン誘導体は、例えば、スキーム17に従って製造できる。

【化36】



【上記スキーム中、各置換基は、上記において定義された内容と同義である】。

【0152】

3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒中（例えばメタノール／水）ヨウ素と反応させ（上記工程(i)）、得られた化合物を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下、アルキルすず試薬またはアルキルホウ酸試薬と反応させる（上記工程(ii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0153】

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、イン・ビトロにおいて、細胞へ及ぼすTGFβの作用を阻害する（試験例1A参照）。

同様に、本発明による化合物と構造上近似している参考例のキノリン誘導体もしくはキノゾリン誘導体（すなわち、化合物r1～r469）もまた、イン・ビトロにおいて、細

胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害する（試験例1B参照）。このため、参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体と、置換基が同等であって、母核の環構造のみが相違するナフチリジン誘導体、チエノピリジン誘導体、およびチエノピリミジン誘導体（これらは本発明に包含される）も、イン・ピトロにおいて、細胞へ及ぼすTGF β の作用を阻害することは当業者であれば容易に理解されよう。

【0154】

前記した背景技術の項で記載したように、TGF β を阻害することは慢性腎疾患をはじめとするあらゆる線維化を伴う疾患の予防または治療に有用であるとされている。TGF β とこれら疾患との相関を示す文献の例は、前記した背景技術の項に記載したとおりである。

また参考例のキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体は、イン・ピボにおける抗線維化作用を実際に示した（試験例2～4参照）。したがって、この試験例からも本発明による化合物が、TGF β 阻害作用が治療上有効である疾患の予防または治療に用いることができることは、当業者に明らかであろう。

【0155】

本明細書において、「TGF β 阻害作用」とは、サイトカインの一種であるTGF β の、細胞内または組織内における活性を阻害する作用をいう。

本発明によれば、本発明による化合物の治療上または予防上の有効量を患者に投与することを含んでなる、TGF β 阻害作用が治療上有効である疾患の予防または治療方法が提供される。ここでいう患者とは、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療を要する患者である。

本発明によれば、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防用薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

【0156】

本発明によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患の予防または治療に用いることができる。

ここで、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患は、好ましくは、臓器または組織の線維化を伴う疾患である。

また、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患としては、慢性腎疾患、急性腎疾患、肝線維症、肝硬変、肺線維症、強皮症、創傷治癒、関節炎、うっ血性心疾患、潰瘍、眼球障害、角膜障害、糖尿病性腎症、腹膜硬化症、動脈硬化、腹膜癒着、および真皮下癒着が挙げられる。

本発明の別の好ましい態様によれば、TGF β 阻害作用が治療上または予防上有効である疾患は、悪性腫瘍である。

【0157】

本発明の別の好ましい態様によれば、本発明による化合物または医薬組成物は、細胞の体外増幅に用いることができる。該細胞は好ましくは血液幹細胞である。

よって本発明の別の好ましい態様によれば、体外において、目的とする細胞に、細胞増幅の促進に有効な量の本発明による化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与して細胞を増幅させることを含んでなる、細胞の増幅方法が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる細胞の体外増幅促進剤が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるTGF β 阻害剤が提供される。

【0158】

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を含んでなる医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型

に処方される。具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、薬学上許容されうる担体、すなわち、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

【0159】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは1～20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1～100mg/kg、好ましくは0.1～30mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

【0160】

また本発明による化合物を細胞の体外増幅に用いる場合、細胞の種類等に応じて適切な培地を選択するかまたは調製することができる。このような培地への本発明による化合物の添加量は、細胞の種類、用途等に応じて適宜決定することができる。該添加量は、好ましくは0.01～50μM、より好ましくは0.1～20μMである。

本発明の別の一つの態様によれば、体外または体内に存在する細胞に対して、本発明による化合物の有効量を適用することを含んでなる、細胞へ及ぼすTGFβの作用を阻害する方法が提供される。

【実施例】

【0161】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に記載の態様に限定されるものではない。

【0162】

下記のようにして本発明による化合物を製造した。

なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表の通りであった。

【0163】

スキーム	化合物
1	： 化合物1～化合物51の部分構造 化合物103～108、110、111、117、119～ 121、126、130、131、133、136～146、 154～159、162～177の部分構造の合成
2	： 化合物52～化合物100の部分構造 化合物101、102、113、114、116、118、 123～125、127、128、132、134、135、 147～153、160、161の部分構造の合成

- 3 : 化合物 1、3、13、15、37、43～46、49、50、
52～54、81～91、93～98、103、111、115、
117、134、135、156、157
- 4 : 化合物 2、4、14、16、55～63、101、102、
104、105、110、114、119、130～133、
150、158～162、170
- 5 : 化合物 28、29、71、72
- 6 : 化合物 23～27、38、39、41、48、51、68～70、
100
- 7 : 化合物 32～35、75～78
- 8 : 化合物 30、73、121、128
- 9 : 化合物 31、74
- 10 : 化合物 22、65～66、99、146、148、149、
152、153
- 11 : 化合物 5～12
- 12 : 化合物 17～21、106～108、155、163～169、
171～177
- 13 : 化合物 92
- 14 : 化合物 113、116、126、127、145、147、151
- 15 : 化合物 118、120、123～125、136～144
- 16 : 化合物 154
- 17 : 化合物 115 の部分構造の合成

【0164】

実施例 1 : 5、6-ジメチル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ピピリジン (化合物 1)

2、3-ジメチルフラン (5.0 g) をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル (75 ml) に溶解し、0℃で 1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (35.7 ml) を滴下して、還流下 2.5 時間攪拌した。その後 -78℃に冷却し、ジエチルエーテル (20 ml) に溶解した 2-シアノピリジン (6.0 g) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、2 M 塩酸で pH 5 にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサノ-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより (4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノンを 1.8 g、収率 17% で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリジル)-メタノン (1.6 g)、メタノール (15 ml)、28% アンモニア水溶液 (15 ml) を封管に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサノ-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより 5、6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オールを 1.2 g、収率 75% で得た。

【0165】

5、6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オール (30 mg)、4-クロロキノリン (74 mg)、炭酸セシウム (147 mg) にジメチルスルホキシド (1.5 ml) を加え、130℃で 7 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 21 mg、収率 43% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$

H z, 1 H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1 H), 8.48-8.53 (m, 1 H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 328 (M+1)⁺

【0166】

実施例2: 3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジン(化合物2)

4-ブロモアニリン(4.5 g)、5-(メトキシメチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン(5.4 g)にジフェニルエーテル(80 ml)を加え、80℃で1時間攪拌した後、ピフェニル(24.2 g)を加え、220℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ブロモキノロンを1.57 g、収率27%で得た。

6-ブロモキノロン(1.6 g)に塩化チオニル(5 ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間攪拌した。氷冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ブロモ-4-クロロキノリンを1.43 g、収率85%で得た。

【0167】

5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジニル-3-オール(500 mg)、6-ブロモ-4-クロロキノリン(723 mg)、炭酸セシウム(2.4 g)、4-ジメチルアミノピリジン(916 mg)にジメチルスルホキシド(25 ml)を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を886 mg、収率87%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 6.44 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.11 (ddd, J=7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.61 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.42-8.47 (m, 1 H), 8.52 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 406 (M+1)⁺

【0168】

実施例3: 5,6-ジメチル-3-(6-トリフルオロメチルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ピピリジン(化合物3)

4-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン(50 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジニル-3-オール(43 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79 mg)をジメチルスルホキシド(1 ml)に溶解し、炭酸セシウム(211 mg)を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を77 mg、収率89%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 6.57 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, J=1.0, 4.9, 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.95-7.97 (m, 2 H), 8.28 (m, 2 H), 8.67 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 418 (M+Na) +

【0169】

実施例4: 3-(6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物4)

4-メトキシアニリン(1.27g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.82g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、50℃にて2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-[(4-メトキシフェニルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオンを1.98g、収率73%で得た。

5-[(4-メトキシフェニルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.28g)、ピフェニル(5.2g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間撹拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを398mg、収率49%で得た。

6-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(398mg)をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間撹拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシキノリンを375mg、収率42%で得た。

【0170】

4-クロロ-6-メトキシキノリン(270mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン-3-オール(279mg)、4-ジメチルアミノピリジン(510mg)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解し、炭酸セシウム(1.36g)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を411mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (dd, J=0.7, 5.1Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.82 (dd, J=1.0, 7.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.50 (d, J=4.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 380 (M+Na) +

【0171】

実施例5: 5,6-ジメチル-3-(6-フェニルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物5)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、フェニルホウ酸(27mg)にアルゴン雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (s,

3 H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.3, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.50 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J=7.8, 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.54-8.59 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 404 (M+1)⁺

【0172】

実施例6: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリジン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン(化合物6)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム(9 mg)、3-ピリジルホウ酸(18 mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1 ml)、2 M炭酸カリウム水溶液(0.5 ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1 N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を30 mg、収率100%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.59 (ddd, J=7.8, 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J=8.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.7 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

【0173】

実施例7: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリジン-4-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン(化合物7)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム(9 mg)、4-ピリジルホウ酸(18 mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1 ml)、2 M炭酸カリウム水溶液(0.5 ml)を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1 N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16 mg、収率55%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.61 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=6.4, 1.7 Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 405 (M+1)⁺

【0174】

実施例8：5、6-ジメチル-3-(6-p-トリル-キノリン-4-イルオキシ)-[2、2']ピピリジン(化合物8)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ピピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、4-メチルフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 4.9, 1.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.49-8.54 (m, 2H), 8.55 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M+1)⁺

【0175】

実施例9：2-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ピピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェニルアミン(化合物9)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ピピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、2-アミノフェニルホウ酸(30mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.83 (brs, 2H), 6.47 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=8.6, 8.6, 1.2Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=8.1, 8.1, 1.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H), 8.59 (d, J=5.2Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 441 (M+Na)⁺

【0176】

実施例10：3-[4-(5、6-ジメチル-[2、2']ピピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェニルアミン(化合物10)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2、2']ピピリジン(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物(34mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩

酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.80 (brs, 2H), 6.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.70–6.76 (m, 1H), 7.02–7.17 (m, 3H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.47–8.54 (m, 2H), 8.56 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 441 ($M+\text{Na}$)⁺

【0177】

実施例11: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェノール (化合物11)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸 (31mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.40 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.77–6.84 (m, 1H), 7.06 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.18–7.34 (m, 4H), 7.55 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (ddd, $J=8.0, 1.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.42–8.47 (m, 1H), 8.53 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 420 ($M+1$)⁺

【0178】

実施例12: 4-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イル]-フェノール (化合物12)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸 (31mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54–7.64 (m, 3H), 7.85 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.48–8.51 (m, 2H), 8.54 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 420 (M+1) +

【0179】

実施例 13 : 3-(7-クロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン (化合物 13)

5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (50 mg)、4,7-ジクロロキノリン (99 mg)、炭酸セシウム (244 mg) にジメチルスルホキシド (2.5 ml) を加え、130℃で3時間攪拌し、4,7-ジクロロキノリン (99 mg) をさらに加えて130℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を80 mg、収率88%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.41 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.3, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=8.0, 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=8.1, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 362 (M+1) +

【0180】

実施例 14 : 3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン (化合物 14)

3-ブロモアニリン (5.0 g) に2-プロパノール (90 ml) を加え、70℃で攪拌しながら5-(メトキシメチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (6.0 g) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶にピフェニル (26.2 g)、ジフェニルエーテル (75 ml) を加え、230℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、エーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の粗結晶に塩化チオニル (15 ml)、少量のジメチルホルムアミドを加え、還流下で3時間攪拌した。水冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより7-ブロモ-4-クロロキノリンを2.40 g、収率42%で得た。

【0181】

5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (500 mg)、7-ブロモ-4-クロロキノリン (723 mg)、炭酸セシウム (2.4 g)、4-ジメチルアミノピリジン (916 mg) にジメチルスルホキシド (25 ml) を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を705 mg、収率70%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.41-8.45 (m, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 406 (M+1) +

【0182】

実施例 15 : 5、6-ジメチル-3-(7-トリフルオロメチルキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ピピリジン (化合物 15)

5、6-ジメチル-[2,2']ピピリジニル-3-オール (50 mg)、4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン (116 mg)、炭酸セシウム (244 mg) にジメチルスルホキシド (2.5 ml) を加え、130℃で3時間攪拌し、4-クロロ-7-トリフルオロメチルキノリン (116 mg) を更に加えて130℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を98 mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.4, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J=7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 396 (M+1) +

【0183】

実施例 16 : 3-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']ピピリジン (化合物 16)

3-メトキシアニリン (1.23 g)、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4、6-ジオン (1.90 g) を2-プロパノール (40 ml) に溶解し、70℃にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより5-[(3-メトキシフェニルアミノ) -メチレン]-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4、6-ジオンを1.22 g、収率44%で得た。

5-[(3-メトキシフェニルアミノ) -メチレン]-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4、6-ジオン (1.22 g)、ピフェニル (5.1 g) をジフェニルエーテル (15 ml) に懸濁し、220℃にて1.5時間攪拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを394 mg、収率51%で得た。

7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン (394 mg) をジイソプロピルエチルアミン (3 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1 ml) を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシキノリンを312 mg、収率72%で得た。

【0184】

4-クロロ-7-メトキシキノリン (170 mg)、5、6-ジメチル-[2,2']ピピリジニル-3-オール (176 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (322 mg) をジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解し、炭酸セシウム (860 mg) を加えた後130℃にて一晚攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を273 mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s,

3 H), 3.96 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 6.34 (dd, J=2.2, 5.4 Hz, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.81 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=1.5, 9.3 Hz, 1 H), 8.48-8.49 (m, 2 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 380 (M+Na)⁺

【0185】

実施例 17: 5、6-ジメチル-3-(7-フェニルキノリン-4-イルオキシ)-
[2,2'-]ピピリジン (化合物 17)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2'-]ピピリジン (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、フェニルホウ酸 (27 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 30 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 6.44 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, J=7.3, 4.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.39-7.45 (m, 2 H), 7.51 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2 H), 7.58 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 7.82-7.87 (m, 2 H), 8.27 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.50-8.53 (m, 1 H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 426 (M+Na)⁺

【0186】

実施例 18: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-3-イルキノリン-4-イルオキシ)-
[2,2'-]ピピリジン (化合物 18)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2'-]ピピリジン (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、3-ピリジルホウ酸 (18 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 30 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.44 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J=8.1, 8.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.45-8.50 (m, 2 H), 8.61 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1 H), 9.03 (d, J=1.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

【0187】

実施例 19: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-4-イルキノリン-4-イル

オキシ) - [2, 2'] ビピリジン (化合物 19)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2, 2'] ビピリジン (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、4-ピリジルホウ酸 (18 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 13 mg、収率 43% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

【0188】

実施例 20: 5,6-ジメチル-3-(7-p-トリルキノリン-4-イルオキシ)-[2, 2'] ビピリジン (化合物 20)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2, 2'] ビピリジン (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、4-メチルフェニルホウ酸 (30 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 31 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 (M+Na)⁺

【0189】

実施例 21: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2, 2'] ビピリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェニルアミン (化合物 21)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2, 2'] ビピリジン (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、3-アミノフェニルホウ酸一水和物 (34 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 31 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 6.43 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.74 (ddd, $J=8.0, 2.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.18 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.50–8.54 (m, 1H), 8.58 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 441 ($M+\text{Na}$)⁺

【0190】

実施例 22: 4-((5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 アミド (化合物 22))

4-アミノ-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル (1.07 g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン (1.0 g) を 2-プロパノール (20 ml) に溶解し、 70°C にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで洗浄することにより、4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキサソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステルを 1.71 g、収率 95% で得た。

4-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキサソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸 メチルエステル (1.70 g)、ピフェニル (4.76 g) をジフェニルエーテル (15 ml) に懸濁し、 240°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶に N、N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を加え、更にオキシ塩化りん (2.5 ml) を加えて 100°C にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下残渣に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステルを 707 mg、収率 55% (2 ステップ) で得た。

【0191】

4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (120 mg) をメタノール (6 ml) に溶解し、28% アンモニア水 (6 ml) を加えて 40°C にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 アミドを 91 mg、収率 80% で得た。

4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 アミド (91 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン-3-オール (115 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (141 mg) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、炭酸セシウム (375 mg) を加えた後 130°C にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 33 mg、収率 22% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.92 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56–7.63 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.54 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 9.27 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 423 (M+Na) +

【0192】

実施例 23 : 4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-イルオキシ)-キナゾリン (化合物 23)

2-アミノ安息香酸メチル (2.0 g) にホルムアミド (12 ml) を加え、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクロロホルム/メタノールで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去して得られた残渣を、精製することなく次の反応に用いた。上記で得られた残渣にエチルジイソプロピルアミン (1.6 g)、オキシ塩化リン (3.8 g) を加え、還流下で2時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、氷冷した飽和重曹水に注いで10分間撹拌したのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロキナゾリンを1.03 g、収率60%で得た。

5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール (50 mg)、4-クロロキナゾリン (82 mg)、炭酸セシウム (244 mg) にジメチルスルホキシド (2.5 ml) を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで展開する薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27 mg、収率33%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.04 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58-7.68 (s, 2H), 7.86-8.00 (m, 3H), 8.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 351 (M+Na) +

【0193】

実施例 24 : 6-クロロ-4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン (化合物 24)

2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチルエステル (400 mg) にホルムアミド (4 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間撹拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取しエーテルで洗浄した。得られた結晶 (1.19 g) は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部 (300 mg) にジイソプロピルエチルアミン (1.45 ml) に懸濁し、オキシ塩化リン (0.77 ml) を加え、100℃にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4,6-ジクロロキナゾリンを151 mg、収率46%で得た。

【0194】

4,6-ジクロロキナゾリン (66 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール (66 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (121 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて1時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99 mg、収率83%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 2.42 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.8

3 (ddd, J = 0.7, 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 385 (M+Na) +

【0195】

実施例 25: 6-ブロモ-4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン (化合物 25)

2-アミノ-5-ブロモ-安息香酸 メチルエステル (400 mg) にホルムアミド (4 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 220℃ にて 20 分間攪拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に 2 バッチ行った。室温に冷却後、得られた反応液をあわせ、析出した結晶をろ取しエーテルで洗浄した。得られた結晶 (968 mg) は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶の一部 (300 mg) にジイソプロピルエチルアミン (1.16 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0.62 ml) を加え、100℃ にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリンを 58 mg、収率 18% で得た。

【0196】

6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリン (69 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オール (57 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (104 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃ にて 1 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 59 mg、収率 52% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 0.7, 2.2, 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 429 (M+Na) +

【0197】

実施例 26: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-6-メトキシ-キナゾリン (化合物 26)

5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸 (3.2 g) を N、N-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、炭酸カリウム (5.61 g)、ヨウ化メチル (5.05 ml) を加え室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸 メチルエステルを 3.38 g、収率 99% で得た。

5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸 メチルエステル (3.38 g) を N、N-ジメチルホルムアミド (34 ml) に溶解し、トリエチルアミン (7 ml)、20% 水酸化パラジウム (340 mg) を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステ

ルを2.87 g、収率99%で得た。

【0198】

2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステル (400 mg) にホルムアミド (4 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間攪拌した。更に2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 メチルエステル (100 mg × 2、350 mg × 5) を用いて同様に反応を行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (5.76 g) を更に精製することなく次の反応に用いた。上記で得られた残渣の一部 (1 g) にジイソプロピルエチルアミン (4.94 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (2.65 ml) を加え、100℃にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリンを304 mg、収率69% (2ステップ) で得た。

【0199】

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン (40 mg)、5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジニル-3-オール (41 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (75 mg) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (201 mg) を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を27 mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=2.9, 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 381 (M+Na)⁺

【0200】

実施例 27: 4-(5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシ-キナゾリン (化合物 27)

5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジニル-3-オール (50 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシ-キナゾリン (169 mg)、炭酸セシウム (244 mg) にジメチルスルホキシド (2.5 ml) を加え、120℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を79 mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.06 (ddd, 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 (M+Na)⁺

【0201】

実施例 28: 5、6-ジメチル-3-(チエノ [3、2-b] ピリジン-7-イルオキシ)- [2、2'] ビピリジン (化合物 28)

1-(3-アミノ-チオフエン-2-イル)-エタノン (423 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、ギ酸 エチルエステル (3 ml)、ナトリウムメトキシド (640 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール／クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4H-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-オンを95 mg、収率21%で得た。

4H-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-オン (94 mg) にジイソプロピルエチルアミン (2 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0.5 ml) を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、7-クロロ-チエノ [3, 2-b] ピリジンを84 mg、収率79%で得た。

【0202】

7-クロロ-チエノ [3, 2-b] ピリジン (43 mg)、5, 6-ジメチル- [2, 2'] ビピリジニル-3-オール (51 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (93 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (248 mg) を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を67 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=4.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.79 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.40 (dd, $J=0.7, 5.6$ Hz, 1H), 8.44 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 356 (M+N a) +

【0203】

実施例 29: 5, 6-ジメチル-3-(2-フェニル-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ)- [2, 2'] ビピリジン (化合物 29)

1-(3-アミノ-5-フェニル-チオフエン-2-イル)-エタノン (640 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、ギ酸 エチルエステル (3 ml)、ナトリウムメトキシド (640 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層をメタノール／クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムで洗浄することにより、2-フェニル-4H-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-オンを462 mg、収率69%で得た。

2-フェニル-4H-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-オン (493 mg) にジイソプロピルエチルアミン (4 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1.5 ml) を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン／クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-クロロ-2-フェニル-チエノ [3, 2-b] ピリジンを390 mg、収率73%で得た。

【0204】

7-クロロ-2-フェニル-チエノ [3, 2-b] ピリジン (50 mg)、5, 6-ジメチル- [2, 2'] ビピリジニル-3-オール (41 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (75 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (199 mg) を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系

の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.65 (ddd, J=1.7, 7.8, 7.8Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.46 (d, J=4.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 (M+Na)⁺

実施例30: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-[1,5]ナフチリジン(化合物30)

[1,5]ナフチリジン-4-オール(200mg)を塩化チオニル(3.0ml)に懸濁し、これにN、N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加え100℃にて4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-[1,5]ナフチリジンを348mg、収率62%で得た。

4-クロロ-[1,5]ナフチリジン(41mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジン-3-オール(20mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)、炭酸セシウム(98mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に懸濁し、140℃にて24時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.65 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.4, 4.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.41 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 9.01 (dd, J=4.0, 1.6Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 351 (M+Na)⁺

【0205】

実施例31: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン-3-イルオキシ)-[1,6]ナフチリジン(化合物31)

4-アミノ-2,6-ジクロロピリジン(1.76g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオン(2.05g)を2-プロパノール(50ml)に溶解し、70℃にて4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を2-プロパノールで洗浄することにより5-[(2,6-ジクロロピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオンを3.21g、収率94%で得た。

5-[(2,6-ジクロロピリジン-4-イルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-4,6-ジオン(1.03g)、ピフェニル(5.1g)をジフェニルエーテル(17ml)に懸濁し、220℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(0.58g)をN、N-ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.5ml)、20%水酸化パラジウム(0.48g)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減

圧下溶媒を留去して得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

【0206】

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン（3 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（0.7 ml）を加え、100℃にて4時間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層をクロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-【1、6】ナフチリジンを63 mg、収率12%（3ステップ）で得た。

4-クロロ-【1、6】ナフチリジン（39 mg）、5、6-ジメチルー【2、2'】ビビリジニル-3-オール（47 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（86 mg）をジメチルスルホキシド（1 ml）に溶解し、炭酸セシウム（229 mg）を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70 mg、収率92%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz）： δ 2.42（s, 3H）, 2.67（s, 3H）, 6.52（d, $J=5.4$ Hz, 1H）, 7.09（ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6$ Hz, 1H）, 7.43（s, 1H）, 7.62（ddd, $J=2.0, 7.8, 7.8$ Hz, 1H）, 7.87（d, $J=5.9$ Hz, 1H）, 7.92（d, $J=8.1$ Hz, 1H）, 8.35（m, 1H）, 8.71（d, $J=5.4$ Hz, 1H）, 8.79（d, $J=5.9$ Hz, 1H）, 9.78（s, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z ）：351（ $M+Na$ ） $^+$

【0207】

実施例32： 5、6-ジメチルー3-（チエノ【2、3-d】ピリミジン-4-イルオキシ）-【2、2'】ビビリジン（化合物32）

2-アミノ-チオフェン-3-カルボン酸 メチルエステル（400 mg）にホルムアミド（4 ml）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて220℃にて20分間攪拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に2バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール／クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣（1.28 g）を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部（300 mg）をジイソプロピルエチルアミン（1.72 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（0.92 ml）を加え、100℃にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロチエノ【2、3-d】ピリミジンを151 mg、収率49%（2ステップ）で得た。

【0208】

4-クロロチエノ【2、3-d】ピリミジン（40 mg）、5、6-ジメチルー【2、2'】ビビリジン-3-オール（47 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（86 mg）をジメチルスルホキシド（1 ml）に溶解し、炭酸セシウム（229 mg）を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール／クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62 mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz）： δ 2.41（s, 3H）, 2.64（s, 3H）, 7.11（dd, $J=5.1, 6.6$ Hz, 1H）, 7.47（m, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.55（d, $J=5.9$ Hz, 1H）, 7.67（ddd, $J=1.7, 7.6, 7.8$ Hz, 1H）, 7.93（d, $J=8.1$ Hz, 1H）, 8.3

2 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 357 (M+Na) +

【0209】

実施例 33: 5,6-ジメチル-3-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物 33)

3-アミノ-チオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (400 mg) にホルムアミド (4 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 220℃ にて 20 分間攪拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に 2 バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (1.90 g) を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (400 mg) をジイソプロピルエチルアミン (2.29 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1.22 ml) を加え、100℃ にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジンを 167 mg、収率 61% (2 ステップ) で得た。

【0210】

4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン (35 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-オール (41 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (75 mg) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (229 mg) を加えた後 130℃ にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 64 mg、収率 91% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 1.7, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 357 (M+Na) +

【0211】

実施例 34: 5,6-ジメチル-3-(5-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[2,2']ビピリジン(化合物 34)

2-アミノ-4-メチル-チオフエン-3-カルボン酸 メチルエステル (400 mg) にホルムアミド (4 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 220℃ にて 20 分間攪拌した。上記反応を同量の原料を用いて更に 2 バッチ行った。室温に冷却後得られた反応液をあわせ、水を加え有機層をメタノール/クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (1.35 g) を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (300 mg) をジイソプロピルエチルアミン (1.57 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0.84 ml) を加え、100℃ にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジンを 231 mg、収率 87% (2 ステップ) で得た。

【0212】

4-クロロ-5-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン (35 mg)、5,6-ジ

メチルー〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール（38mg）、4-ジメチルアミノピリジン（69mg）をジメチルスルホキシド（1ml）に溶解し、炭酸セシウム（185mg）を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を46mg、収率70%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.41（s，3H），2.56（d， $J=1.2\text{Hz}$ ，3H），2.63（s，3H），7.02（d， $J=0.7\text{Hz}$ ，1H），7.11（dd， $J=6.1$ ，6.3Hz，1H），7.46（s，1H），7.66（dd， $J=7.6$ ，7.8Hz，1H），7.89（d， $J=8.1\text{Hz}$ ，1H），8.34（d， $J=4.1\text{Hz}$ ，1H），8.44（s，1H）

質量分析値（ESI-MS， m/z ）：371（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0213】

実施例35： 3-（5、6-ジメチルーチエノ〔2、3-d〕ピリミジン-4-イルオキシ）-5、6-ジメチルー〔2、2'〕ビピリジン（化合物35）

2-アミノ-4、5-ジメチルーチオフエン-3-カルボン酸 エチルエステル（1.00g）をホルムアミド（5.0ml）に懸濁し、180℃にて15時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応液をろ過して得られた残渣を、酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄することにより5、6-ジメチルー1H-チエノ〔2、3-d〕ピリミジン-4-オンを689mg、収率71%で得た。

5、6-ジメチルー1H-チエノ〔2、3-d〕ピリミジン-4-オン（200mg）を塩化チオニル（2.5ml）に懸濁し、これにN、N-ジメチルホルムアミド（2滴）を加え110℃にて3時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液を弱塩基性とした。これにクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5、6-ジメチルーチエノ〔2、3-d〕ピリミジンを205mg、収率93%で得た。

【0214】

4-クロロ-5、6-ジメチルーチエノ〔2、3-d〕ピリミジン（40mg）、5、6-ジメチルー〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール（20mg）、4-ジメチルアミノピリジン（37mg）を1、2-ジクロロベンゼン（1.5ml）に懸濁し、140℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を20mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.39（s，3H），2.43（s，3H），2.48（s，3H），2.61（s，3H），7.09（m，1H），7.43（s，1H），7.64（ddd， $J=7.6$ ，7.6，2.0Hz，1H），7.83（d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H），8.35（m，2H）

質量分析値（ESI-MS， m/z ）：385（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0215】

実施例37： 3-（6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-6-エチルー〔2、2'〕ビピリジン（化合物37）

2-ブロモピリジン（500mg）をテトラヒドロフラン（15ml）に溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液（2ml）を加え、30分間撹拌した。反応液に5-エチルフルフラール（350mg）を加え、室温で更に1時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢

酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを214mg、収率37%で得た。

(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(214mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガンを1.37gを加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノールを161mg、収率76%で得た。

(5-エチルーフラン-2-イル)-ピリジン-2-イル-メタノール(160mg)をメタノール(3ml)に溶解し、28%アンモニア水(3ml)を加え、封管中160℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチルー[2, 2']ビピリジニル-3-オールを104mg、収率65%で得た。

【0216】

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(167mg)、6-エチルー[2, 2']ビピリジニル-3-オール(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(30.5mg)をジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、炭酸セシウム(81.5mg)を加え130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を10mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.41 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 3.00 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.37 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (ddd, $J=1.0, 4.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (ddd, $J=1.0, 1.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0217】

実施例38: 4-(5, 6, 5'-トリメチルー[2, 2']ビピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物38)

2-ブロモ-5-ピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、-78℃で30分攪拌した。反応液に無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4, 5-ジメチルフフルール(1g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4, 5-ジメチルフフラン-2-イル)-(5-メチルーピリジン-2-イル)-メタノールを855mg、収率44%で得た。

【0218】

(4, 5-ジメチルフフラン-2-イル)-(5-メチルーピリジン-2-イル)-メタノール(850mg)をクロロホルム(40ml)に溶解し、二酸化マンガンを3.4gを加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4, 5-ジメチルフフラン-2-イル)-(5-メチルーピリジン-2-イル)-メタノールを788mg、収率93%で得た。

(4, 5-ジメチルフフラン-2-イル)-(5-メチルーピリジン-2-イル)-メタノール(780mg)、メタノール(7ml)、28%アンモニア水溶液(7ml)を封管

中に入れ、160℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6、5'-トリメチル-[2、2']ピピリジニル-3-オールを529mg、収率68%で得た。

【0219】

5、6、5'-トリメチル-[2、2']ピピリジニル-3-オール(20mg)、4-クロロキナゾリン(31mg)、炭酸セシウム(91mg)にジメチルスルホキシド(1ml)を加え、120℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を13mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.19 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 365 (M+Na)⁺

【0220】

実施例39: 6-メトキシ-4-(5、6、5'-トリメチル-[2、2']ピピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物39)

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン(40mg)、5、6、5'-トリメチル-[2、2']ピピリジニル-3-オール(44mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)をジメチルスルホキシド(1ml)に溶解し、炭酸セシウム(201mg)を加えた後130℃にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を49mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.9, 9.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 395 (M+Na)⁺

【0221】

実施例41: 6、7-ジメトキシ-4-(5、6、6'-トリメチル-[2、2']ピピリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物41)

2-ブロモ-6-ピコリン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(5.6ml)を滴下した後、-78℃で30分撹拌した。テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した4、5-ジメチルフフルール(1g)を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(6-メチル-ピリジン2-イル)-メタノールを1.4g、収率74%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(1.4g)をクロロホルム(30ml)に溶解し、二酸化マンガン(5.7g)を加え室温で一晩撹拌した後、更に二酸化マンガン(1.8g)を加え一晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して(4、5-ジメチルフラン-2-イル

）－（６－メチルーピリジン－２－イル）－メタノンを８１５ｍｇ、収率５８％で得た。

（４、５－ジメチルフラン－２－イル）－（６－メチルーピリジン－２－イル）－メタノン（８１０ｍｇ）、メタノール（７ｍｌ）、２８％アンモニア水溶液（７ｍｌ）を封管中に入れ、１６０℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン－酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより５、６、６’－トリメチルー〔２、２’〕ビピリジニル－３－オールを７５３ｍｇ、収率９３％で得た。

【０２２２】

５、６、６’－トリメチルー〔２、２’〕ビピリジニル－３－オール（４０ｍｇ）、４－クロロ－６、７－ジメトキシキナゾリン（１２６ｍｇ）、炭酸セシウム（１８３ｍｇ）にジメチルスルホキシド（２ｍｌ）を加え、１３０℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム－メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を２２ｍｇ、収率２９％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，４００MHz）： δ １．９０（s，３H），２．４０（s，３H），２．６２（s，３H），４．０４（s，３H），４．０６（s，３H），６．８７（d， $J=7.8\text{ Hz}$ ，１H），７．２９（s，１H），７．４７（s，１H），７．５１（dd， $J=7.8$ ， 7.8 Hz ，１H），７．５８（s，１H），７．７９（d， $J=7.8\text{ Hz}$ ，１H），８．４５（s，１H）

質量分析値（ESI-MS， m/z ）：４２５（ $M+\text{Na}$ ） $^{+}$

【０２２３】

実施例４３： ５、６－ジメチルー３－（キノリン－４－イルオキシ）－〔２、３’〕ビピリジン（化合物４３）

２、３－ジメチルフラン（５ｇ）をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル（７５ｍｌ）に溶解し、０℃で１．６M n -ブチルリチウムのヘキサン溶液（３５．７ｍｌ）を滴下して、還流下２．５時間撹拌した。その後－７８℃に冷却し、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）に溶解した３－シアノピリジン（６．０ｇ）を滴下し、室温で３時間撹拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、２M塩酸でpH５にしてクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン－酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより（４、５－ジメチルフラン－２－イル）－（３－ピリジル）－メタノンを１．９ｇ、収率１８％で得た。

（４、５－ジメチルフラン－２－イル）－（３－ピリジル）－メタノン（１．８ｇ）、メタノール（３０ｍｌ）、２８％アンモニア水溶液（３０ｍｌ）を封管に入れ、１６０℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン－酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより５、６－ジメチルー〔２、３’〕－ビピリジニル－３－オールを１．１ｇ、収率６３％で得た。

【０２２４】

５、６－ジメチルー〔２、３’〕－ビピリジニル－３－オール（５０ｍｇ）、４－クロロキノリン（１２３ｍｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（９２ｍｇ）に１、２－ジクロロベンゼン、（２．５ｍｌ）を加え、１３０℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム－アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を７１ｍｇ、収率８６％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，４００MHz）： δ ２．３４（s，３H），２．６１（s，３H），６．４２（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，１H），７．１９（dd， $J=8.1$ ， 4.9 Hz ，１H），７．３０（s，１H），７．５７（ddd， $J=8.0$ ， 6.8 ， 1.2 Hz ，１H），７．７４（ddd， $J=8.6$ ， 6.8 ， 1.8 Hz ，１H），８．０５（d， $J=8.6\text{ Hz}$ ，１H），８．１６（ddd， 8.1 ， 2.0 ， 2.0 Hz ，１H），８．３２（dd， $J=8.5$ ， 1.0 Hz ，１H），８．４５（dd， $J=4.9$ ，

1. 7 Hz, 1H), 8. 60 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 9. 12 (d, J = 1. 7 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 328 (M+1) +

【0225】

実施例44: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6,2'-トリメチル-[2,3']ピピリジン(化合物44)

3-ブロモ-2-メチルピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に4,5-ジメチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノールを251mg、収率40%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノール(251mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガン(1.51g)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノールを203mg、収率81%で得た。

(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-メチルピリジン-3-イル)-メタノール(203mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加え、封管中160℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、5,6,2'-トリメトキシ-[2,3']ピピリジニル-3-オールを12mg、収率6%で得た。

【0226】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(38mg)、5,6,2'-トリメトキシ-[2,3']ピピリジニル-3-オール(12mg)、4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて5時間、更に140℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率57%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9, 7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 (M+1) +

【0227】

実施例45: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5'-メトキシ-5,6-ジメチル-[2,3']ピピリジン(化合物45)

5-ブロモ-3-メトキシピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に4,5-ジメチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13mg、収率57%で得た。

より、(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-メタノールを216mg、収率35%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール(215mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガンを(1.20g)を加え室温にて一晚攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-メタノールを148mg、収率69%で得た。

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール(148mg)をメタノール(1.5ml)に溶解し、28%アンモニア水(1.5ml)を加え、封管中180℃にて一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2'-メトキシ-5、6-ジメチル-[2、3']ピピリジニル-3-オールを32mg、収率22%で得た。

【0228】

4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(92mg)、2'-メトキシ-5、6-ジメチル-[2、3']ピピリジニル-3-オール(31.5mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、140℃にて4.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48mg、収率83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.37 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 8.20 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.74 (d, J=1.7Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M+1)⁺

【0229】

実施例46: 3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-6-エチル-[2、3']ピピリジン(化合物46)

3-ブロモピリジン(500mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、-78℃にて1.58M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(2ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に5-エチルフルフラール(350mg)を加え、室温で更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノールを209mg、収率33%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノール(209mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、二酸化マンガンを(1.34g)を加え室温にて一晚攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノールを167mg、収率81%で得た。

【0230】

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリジン-3-イル-メタノール(160mg)をメタノール(2ml)に溶解し、28%アンモニア水(2ml)を加え、封管中160℃にて2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-エチル-[2、3']ピピリジニル-3

ーオールを72mg、収率45%で得た。

6-エチルー【2、3'】ピピリジニルー3-オール(20mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(67mg)、4-ジメチルアミノピリジン(37mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に溶解し130℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を16.3mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.42 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 2.97 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.38 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 9.18 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 388 ($M+1$)⁺

【0231】

実施例48: 4-(5、6-ジメチルー【2、3'】ピピリジニルー3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシキノリン(化合物48)

5、6-ジメチルー【2、3'】-ピピリジニルー3-オール(50mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン(169mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)に1、2-ジクロロベンゼン、(2.5ml)を加え、130℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を81mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.23 (ddd, $J=8.0, 4.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.09 (ddd, $J=7.8, 2.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.04 (dd, $J=2.2, 0.8\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M+\text{Na}$)⁺

【0232】

実施例49: 4-(5、6-ジメチルー2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(化合物49)

2、3-ジメチルフラン(1.5g)をアルゴン雰囲気下でジエチルエーテル(20ml)に溶解し、0℃で1.6M n -ブチルリチウムのヘキサン溶液(10.9ml)を滴下して、還流下2.5時間攪拌した。その後-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(8ml)に溶解した2-シアノピリミジン(1.8g)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷に注いで反応を停止し、1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノンを226mg、収率7%で得た。

【0233】

(4、5-ジメチルフラン-2-イル)-(2-ピリミジル)-メタノン(220mg)、メタノール(2ml)、28%アンモニア水溶液(2ml)を封管に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5、6-ジメチルー2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを129mg、収率59%で得た。

5、6-ジメチルー2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)、4

ークロロキノリン (73 mg)、炭酸セシウム (146 mg) にジメチルスルホキシド (1.5 ml) を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を21 mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J=4.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (ddd, J=8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 329 (M+1)⁺

【0234】

実施例50: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (化合物50)

無水テトラヒドロフラン (100 ml) にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0 M リチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液 (26.2 ml)、水素化トリ-n-ブチルスズ (14.1 ml) を順に加え、0℃で15分攪拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した2-クロロピリミジン (5.0 g) を滴下して、室温までゆっくり昇温して一晩攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジンを9.1 g、収率56%で得た。

【0235】

2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジン (5.0 g) をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン (130 ml) に溶解し、-78℃で1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (8.6 ml) を滴下した後、-78℃で30分攪拌し、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した4,5-ジメチルフフルール (1.85 g) を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノールを888 mg、収率32%で得た。

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノール (880 mg) をクロロホルム (15 ml) に溶解し、二酸化マンガンを (3.8 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

【0236】

上記の残渣、メタノール (7 ml)、28% アンモニア水溶液 (8 ml) を封管中に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを305 mg、収率35%で得た。

6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール (30 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (101 mg)、炭酸セシウム (147 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (55 mg) にジメチルスルホキシド (1.5 ml) を加え、130℃で一晩攪拌した後、6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール (30 mg) を加え、更に一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製し、得

られた混合物を酢酸エチルに溶解して1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で順に洗浄し、表題の化合物を20mg、収率18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.40 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 3.04 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 389 ($M+1$)⁺

【0237】

実施例51: 4-(5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキナゾリン(化合物51)

5,6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(30mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(73mg)、炭酸セシウム(146mg)にジメチルスルホキシド(1.5ml)を加え、130℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を35mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.44 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 412 ($M+\text{Na}$)⁺

【0238】

実施例52: 2-フェニル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物52)

2-アミノ-ピリジン-3-カルボアルデヒド(5.00g)、2-クロロ-1-フェニル-エタノン(7.27g)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(45.0ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オールを5.8g、収率64%で得た。

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(10mg)、4-クロロキノリン(22mg)、4-ジメチルアミノピリジン(17mg)を1,2-ジクロロベンゼン(0.5ml)に溶解し120℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を8.3mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.54 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.53 (dd, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.79 (ddd, $J=8.3, 6.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.20 (m, 3H), 8.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 9.18 (dd, $J=4.1, 1.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 372 ($M+\text{Na}$)⁺

【0239】

実施例53: 3-(6-フルオロ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物53)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(61mg)、4-クロロ-6-

フルオロキノリン (50 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (101 mg) を1、2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を99 mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.55–7.62 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.20–8.22 (m, 2H), 8.59 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.21 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 390 (M+Na)⁺

【0240】

実施例54: 2-フェニル-3-(6-トリフルオロメチル-キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン (化合物54)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (48 mg)、4-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン (50 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (79 mg) を1、2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて4.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を88 mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=2.2, 9.0$ Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.69 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.22 (dd, $J=2.0, 4.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 (M+Na)⁺

【0241】

実施例55: 3-(6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン (化合物55)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (72 mg)、4-クロロ-6-メトキシキノリン (72 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (90 mg) を1、2-ジクロロベンゼン (4 ml) に懸濁し、150℃にて4時間攪拌した。更に4-クロロ-6-7-ジメトキシキノリン (72 mg) を加え150℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を105 mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 6.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 3H), 7.43 (dd, $J=2.9, 9.3$ Hz, 1H), 7.51–7.54 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.14–8.18 (m, 3H), 8.54 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J=1.9, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 (M+Na)⁺

【0242】

実施例56: 3-(7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン (化合物56)

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (84 mg)、4-クロロ-7-メトキシキノリン (84 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (158 mg) を1、2-ジクロロベンゼン (4 ml) に懸濁し、140℃にて7時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィー

ーで精製することにより、表題の化合物を105mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.97 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.34–7.37 (m, 3H), 7.42 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=4.4$, 8.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.12–8.17 (m, 3H), 8.22 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 9.17 (dd, $J=1.9$, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 402 ($M+\text{Na}$)⁺

【0243】

実施例57: 3-(5,6-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-

【1,8】ナフチリジン(化合物57)

3,4-ジクロロアニリン(1.65g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-【1,3】ジオキサン-4,6-ジオン(1.95g)をジフェニルエーテル(20ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。反応液にビフェニル(5.2g)を加え、更に220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(3ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4,5,6-トリクロロキノリンを176mg、収率7%(3ステップ)で、4,6,7-トリクロロキノリンを113mg、収率5%(3ステップ)で得た。

【0244】

4,5,6-トリクロロキノリン(50mg)、2-フェニル-【1,8】ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を69mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.62 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.34–7.41 (m, 3H), 7.53 (dd, $J=4.1$, 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.61 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.17 (dd, $J=2.0$, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 ($M+\text{Na}$)⁺

【0245】

実施例58: 3-(6,7-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-

【1,8】ナフチリジン(化合物58)

4,6,7-トリクロロキノリン(50mg)、2-フェニル-【1,8】ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を86mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.37 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.4$, 8.3 Hz, 1H)

, 8.03 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.22 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.21 (dd, J=2.2, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 (M+Na)⁺

【0246】

実施例59: 3-(6-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物59)

4-フルオロ-3-メトキシアニリン (1.0 g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (1.62 g) を2-プロパノール (40 ml) に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル (6.1 g) をジフェニルエーテル (25 ml) に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン (7 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (2 ml) を加え、100℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリンを550 mg、収率37% (3ステップ) で得た。

【0247】

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン (50 mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (53 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (87 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を78 mg、収率82%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.07 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.56 (dd, J=4.1, 8.1 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.98 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.20 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.20 (dd, J=2.2, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 420 (M+Na)⁺

【0248】

実施例60: 3-(7-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物60)

3-フルオロ-4-メトキシアニリン (1.41 g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (2.00 g) を2-プロパノール (40 ml) に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル (5.8 g) をジフェニルエーテル (20 ml) に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン (8 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (2 ml) を加え、100℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリンを1.10 g、収率52%（3ステップ）で得た。

【0249】

4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリン（50 mg）、2-フェニル-【1, 8】ナフチリジン-3-オール（53 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（87 mg）を1, 2-ジクロロベンゼン（1.5 ml）に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を48 mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.20 (dd, $J=1.7, 8.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 420 (M+Na)⁺

【0250】

実施例 61: 3-(7-クロロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-【1, 8】ナフチリジン (化合物 61)

3-クロロ-4-メトキシアニリン（1.52 g）、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル-【1, 3】ジオキサン-4, 6-ジオン（2.03 g）を2-プロパノール（40 ml）に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取り、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル（6.8 g）をジフェニルエーテル（20 ml）に懸濁し、220℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取り、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン（3 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（1 ml）を加え、100℃にて30分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4, 7-ジクロロ-6-メトキシキノリンを225 mg、収率10%（3ステップ）で得た。

【0251】

4, 7-ジクロロ-6-メトキシキノリン（50 mg）、2-フェニル-【1, 8】ナフチリジン-3-オール（49 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（80 mg）を1, 2-ジクロロベンゼン（1.5 ml）に懸濁し、130℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25 mg、収率27%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.07 (s, 3H), 6.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.21 (dd, $J=1.7, 8.1$ Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.21 (dd, $J=1.7, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 436 (M+Na)⁺

【0252】

実施例 6 2： 3-（6-メトキシ-7-メチル-キノリン-4-イルオキシ）-2-フェニル-【1、8】ナフチリジン（化合物 6 2）

2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン（2.03 g）をN、N-ジメチルホルムアミド（30 ml）に溶解し、トリエチルアミン（5 ml）、20%水酸化パラジウム（1.08 g）を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晚攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-【1、3】ジオキサ-4、6-ジオン（2.00 g）を2-プロパノール（40 ml）に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル（5.9 g）をジフェニルエーテル（15 ml）に懸濁し、220℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのまま酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-7-メチル-1H-キノリン-4-オンを352 mg、収率23%（3ステップ）で得た。

【0253】

6-メトキシ-7-メチル-1H-キノリン-4-オン（352 mg）をジイソプロピルエチルアミン（3 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（1 ml）を加え、100℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-7-メチル-キノリンを234 mg、収率61%で得た。

4-クロロ-6-メトキシ-7-メチル-キノリン（50 mg）、2-フェニル-【1、8】ナフチリジン-3-オール（54 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（88 mg）を1、2-ジクロロベンゼン（1.5 ml）に懸濁し、130℃にて7.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 2.45（s，3H），3.96（s，3H），6.57（d， $J=5.4\text{ Hz}$ ，1H），7.35-7.39（m，3H），7.44（s，1H），7.53（dd， $J=4.1$ ，8.1 Hz，1H），7.94（s，1H），7.94（s，1H），8.15-8.17（m，3H），8.50（d， $J=5.4\text{ Hz}$ ，1H），9.17（dd， $J=2.0$ ，4.1 Hz，1H）

質量分析値（ESI-MS， m/z ）：416（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0254】

実施例 6 3： 7-メトキシ-4-（2-フェニル-【1、8】ナフチリジン-3-イルオキシ）-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル（化合物 6 3）

4-クロロ-7-メトキシ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル（50 mg）、2-フェニル-【1、8】ナフチリジン-3-オール（44 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（73 mg）を1、2-ジクロロベンゼン（1 ml）に懸濁し、130℃にて4.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 4.00（s，3H），4.05（s，3H），6.35（d， $J=5.4\text{ Hz}$ ，1H），7.32-7.35（m，3H），7

5.2 (s, 1H), 7.56 (dd, J=4.1, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.21 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (dd, J=2.0, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 460 (M+Na) +

【0255】

実施例 65: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物 65)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸メチルエステル (化合物 63) (206 mg) をエタノール/水 (4 ml/0.4 ml) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (99 mg) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を希塩酸で中性にした後減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (334 mg) を精製することなく次の反応に用いた。

得られた残渣の一部 (271 mg)、ベンジルアミン (62 μ l)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド) 塩酸塩 (370 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (216 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール/クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 187 mg、収率 96% (2ステップ) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.08 (s, 3H), 4.78 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.29 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 8H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (dd, J=4.1, 8.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.21 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=5.4, 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.19 (dd, J=2.2, 4.4 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 535 (M+Na) +

【0256】

実施例 66: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 アミド (化合物 66)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸メチルエステル (化合物 63) (46 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、28% アンモニア水 (2 ml) を加えて 40℃ にて一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 36 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.14 (s, 3H), 5.97 (brs, 1H), 6.30 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.56 (dd, J=4.4, 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.22 (dd, J=1.7, 8.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.20 (dd, J=2.0, 4.1 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 (M+Na) +

【0257】

実施例 68: 6-クロロ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン (化合物 68)

4,6-ジクロロキナゾリン (50 mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (56 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (92 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (1 ml) に懸濁し、130℃ にて 2 時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層

を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を83mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30–7.34 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=4.4$, 8.3Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=2.2$, 8.8Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=2.0$, 8.1Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=2.0$, 4.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 407 ($M+\text{Na}$)⁺

【0258】

実施例69: 6-ブロモ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物69)

6-ブロモ-4-クロロ-キナゾリン(100mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(91mg)、4-ジメチルアミノピリジン(151mg)を1、2-ジクロロベンゼン(2ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を165mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30–7.36 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.4$, 8.3Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.96–8.01 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=2.0$, 8.3Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0$, 4.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 451 ($M+\text{Na}$)⁺

【0259】

実施例70: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン(化合物70)

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン(50mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(57mg)、4-ジメチルアミノピリジン(94mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を92mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.97 (s, 3H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.52 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.28 (dd, $J=2.0$, 6.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=2.0$, 4.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 ($M+\text{Na}$)⁺

【0260】

実施例71: 2-フェニル-3-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物71)

7-クロロ-チエノ[3,2-b]ピリジン(29mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(38mg)、4-ジメチルアミノピリジン(63mg)を1、2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて16時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.36–7.38 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=4.4$, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.20 (dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0$, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 ($M+\text{Na}$)⁺

【0261】

実施例 72: 2-フェニル-3-(2-フェニル-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン (化合物 72)

7-クロロ-2-フェニル-チエノ[3,2-b]ピリジン (50 mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (45 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (75 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1 ml) に懸濁し、130℃にて18時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を46 mg、収率53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.54 (dd, $J=0.5$, 5.6 Hz, 1H), 7.36–7.50 (m, 6H), 7.55 (ddd, $J=1.0$, 4.2, 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.19 (dd, $J=1.7$, 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.19 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 ($M+\text{Na}$)⁺

【0262】

実施例 73: 4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1,5]ナフチリジン (化合物 73)

4-クロロ-[1,5]ナフチリジン (15 mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (40 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (33 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃にて3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を11 mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.52 (dd, $J=8.0$, 4.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8$, 4.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.39 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.04 (dd, $J=4.0$, 2.4 Hz, 1H), 9.16 (dd, $J=4.0$, 2.0 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 373 ($M+\text{Na}$)⁺

【0263】

実施例 74: 4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-[1,6]ナフチリジン (化合物 74)

4-クロロ-[1,6]ナフチリジン (25 mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (34 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (56 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (1 ml) に懸濁し、130℃にて2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し

て得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を53mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.31–7.34 (m, 3H), 7.59 (dd, $J=4.4, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=0.7, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.74 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 9.23 (dd, $J=2.0, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 9.86 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 373 ($M+\text{Na}$)⁺

【0264】

実施例75: 2-フェニル-3-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物75)

4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン(35mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(46mg)、4-ジメチルアミノピリジン(75mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を65mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.29–7.36 (m, 3H), 7.55 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=4.4, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=2.0, 4.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 379 ($M+\text{Na}$)⁺

【0265】

実施例76: 2-フェニル-3-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物76)

4-クロロ-チエノ[2,3-d]ピリミジン(40mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(52mg)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を79mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.31–7.34 (m, 3H), 7.53–7.57 (m, 3H), 8.02 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.18 (dd, $J=2.0, 4.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 379 ($M+\text{Na}$)⁺

【0266】

実施例77: 3-(5-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物77)

4-クロロ-5-メチル-チエノ[2,3-d]ピリミジン(32mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(39mg)、4-ジメチルアミノピリジン(64mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、130℃にて2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を62mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.61 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 7.09 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31–7.35 (m, 3H), 7.54 (dd, $J=4.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.17 (dd, $J=2.0, 4.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 371 ($M+1$)⁺

【0267】

実施例78: 3-(5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物78)

4-クロロ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(15mg)、2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(25mg)、4-ジメチルアミノピリジン(28mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、 140°C にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を32mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.51 (dd, $J=8.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.22 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.14 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 407 ($M+\text{Na}$)⁺

【0268】

実施例81: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン(化合物81)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン(188mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを29mg、収率14%で得た。

2-(3-メトキシフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(29mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(64mg)、4-ジメチルアミノピリジン(42mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、 140°C にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.72 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.15 (dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 462 ($M+\text{Na}$)⁺

【0269】

実施例82: 2-(4-ブロモフェニル)-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物82)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)-エタノン(228mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.

6 ml) に懸濁し、密栓下 2 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを 28 mg、収率 11% で得た。

2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール (13 mg)、4-クロロキノリン (21 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (16 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (1.0 ml) に懸濁し、140℃ にて 3.0 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 11 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=6.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=6.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.32 (dd, $J=8.4, 8.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J=4.4, 2.0$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 450 (M+Na)⁺

【0270】

実施例 83: 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン (化合物 83)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (100 mg)、2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-エタノン (178 mg) を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下 2 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを 11 mg、収率 6% で得た。

2-(4-フルオロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール (14 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (39 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (21 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃ にて 9 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 14 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.49 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.16 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 450 (M+Na)⁺

【0271】

実施例 84: 2-(4-クロロフェニル)-3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン (化合物 84)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (100 mg)、2-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-エタノン (155 mg) を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下 2 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層ク

ロマトグラフィーで精製することにより、2-(4-クロロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オールを51mg、収率24%で得た。

2-(4-クロロフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(48mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(125mg)、4-ジメチルアミノピリジン(69mg)を1,2-ジクロロベンゼン(2.0ml)に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を40mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (m, 3H), 8.48 (d, J=5.2Hz, 1H), 9.14 (dd, J=4.0, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 466 (M+Na)⁺

【0272】

実施例85: 2-(4-ブロモフェニル)-3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物85)

2-(4-ブロモフェニル)-[1,8]ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(24mg)、4-ジメチルアミノピリジン(13mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて5.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.14 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 9.16 (dd, J=4.0, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 510 (M+Na)⁺

【0273】

実施例86: 4-[3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン-2-イル]-ベンゾニトリル(化合物86)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(100mg)、4-(2-ブロモアセチル)-ベンゾニトリル(184mg)を5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(3-ヒドロキシ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ベンゾニトリルを7mg、収率3%で得た。

4-(3-ヒドロキシ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ベンゾニトリル(7mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(19mg)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 3.98 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.55 (d

d, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.16 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 457 (M+Na) +

【0274】

実施例 88 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1,8]ナフチリジン (化合物 88)

2-ピリジン-3-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (17 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (51 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (28 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 15 mg、収率 48% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 9.17 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 433 (M+Na) +

【0275】

実施例 89 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン (化合物 89)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (100 mg)、2-ブロモ-1-ピリジン-4-イル-エタノン 臭酸塩 (230 mg) を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下 2 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オールを 3 mg、収率 2% で得た。

2-ピリジン-4-イル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (11 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (33 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (18 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (1.0 ml) に懸濁し、140℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 7 mg、収率 35% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (m, 2H), 9.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 433 (M+Na) +

【0276】

実施例 90 : 2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-3-(キノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン (化合物 90)

2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (100 mg)、1-ベンゾ [b] チオ

フェン-3-イル-2-クロロエタノン (173 mg) を5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル [1, 8] ナフチリジン-3-オールを88 mg、収率39%で得た。

2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル [1, 8] ナフチリジン-3-オール (15 mg)、4-クロロキノリン (26 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (20 mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.0 ml) に懸濁し、120℃にて7時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.47–7.62 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.19 (dd, $J=4.4, 2.0$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 (M+Na)⁺

【0277】

実施例 91: 2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-[1, 8] ナフチリジン (化合物 91)

2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル [1, 8] ナフチリジン-3-オール (24 mg)、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (58 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (32 mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.0 ml) に懸濁し、140℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を29 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.36–7.54 (m, 5H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.45 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.18 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 488 (M+Na)⁺

【0278】

実施例 92: 6, 7-ジメトキシ-4-(2-ピリミジン-2-イルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン (化合物 92)

2-アミノベンズアルデヒド (650 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、これにクロロアセチルクロリド (728 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミドを1.05 g、収率99%で得た。

2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミド (960 mg) を水 (60 ml) とメタノール (24 ml) の混合溶媒に100℃にて溶解させ、これに10%水酸化カリウム水溶液 (12 ml) を滴下した後、1時間還流加熱した。室温に冷却後、減圧下でメタノールを除去し、1規定塩酸水溶液で中和した。析出した沈殿をろ過、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより、2, 3-ジヒドロキシキノリンを450 mg、収

率 26% で得た。

2、3-ジヒドロキシキノリン (450 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (575 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (472 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (12 ml) に懸濁し、135℃ にて 5.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オールを 344 mg、収率 77% で得た。

【0279】

3-(6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オール (50 mg)、五酸化二リン (51 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (69 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (1 ml) に懸濁し、140℃ にて 1.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシキノリンを 5 mg、収率 8% で得た。

4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシキノリン (50 mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (0) (28 mg)、酸化銅 (II) (19 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に懸濁し、これに 2-トリブチルスタナニルピリミジン (90 mg) を加え、100℃ にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 28 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05 (s, 6H), 6.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.43-7.78 (m, 8H), 7.88 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 (M⁺+1)

【0280】

実施例 93: 3-(6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-【1、6】ナフチリジン (化合物 93)

4-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (100 mg)、2-ブロモ-1-フェニルエタノン (127 mg) を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下 2 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-【1、6】ナフチリジン-3-オールを 9 mg、収率 5% で得た。

2-フェニル-【1、6】ナフチリジン-3-オール (17 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (51 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (28 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃ にて 7.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 17 mg、収率 54% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 8.02 (m, 4H), 8.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 410 (M+1) +

【0281】

実施例 95 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ピリジン-3-イル-[1,6]ナフチリジン(化合物95)

2-ピリジン-3-イル-[1,6]ナフチリジン-3-オール(18mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(54mg)、4-ジメチルアミノピリジン(30mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて5.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg、収率21%で得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) : δ 4.01(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.53(d, J=5.2Hz, 1H), 7.35(dd, J=8.4, 5.2Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 8.34(m, 1H), 8.50(d, J=5.2Hz, 1H), 8.63(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.83(d, J=5.2Hz, 1H), 9.26(s, 1H), 9.30(d, J=1.6Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 433 (M+Na) +

【0282】

実施例 97 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メチル-[1,7]ナフチリジン(化合物97)

(4-ホルミルピリジン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(100mg)を塩酸-メタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)に溶解した1-クロロプロパン-2-オン(42mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-メチル-[1,7]ナフチリジン-3-オールを22mg、収率31%で得た。

2-メチル-[1,7]ナフチリジン-3-オール(22mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(92mg)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、140℃にて8.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を25mg、収率53%で得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) : δ 2.76(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.54(d, J=5.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.52(d, J=6.0Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 8.57(m, 2H), 9.45(s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 348 (M+1) +

【0283】

実施例 98 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,7]ナフチリジン(化合物98)

(4-ホルミルピリジン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(100mg)を塩酸-メタノール溶液(2.0ml)に溶解し、還流下で30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)に溶解した2-クロロ-1-フェニルエタノン(70mg)を加え、密栓下2日間放置した。反応液を10%塩酸で中和した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して

得られた残渣をクロロホルム-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-フェニル-[1,7]ナフチリジン-3-オールを3mg、収率3%で得た。

2-フェニル-[1,7]ナフチリジン-3-オール(3mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(9mg)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.0ml)に懸濁し、140℃にて9時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を3mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.00 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.59 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.50 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H) 9.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 ($M+\text{Na}$)⁺

【0284】

実施例99: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物99)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 ベンジルアミド (化合物65) (164mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.4ml)、20%水酸化パラジウム(16mg)を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を138mg、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.00 (m, 2H), 2.81 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.76 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 6.35 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15-7.45 (m, 8H), 7.75-7.78 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.51 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 9.29 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 539 ($M+\text{Na}$)⁺

【0285】

実施例100: 1-[2-(1H-[1,8]ナフチリジン-4-イリデンアミノ)-ピリジン-3-イル]-エタノン (化合物100)

3-アセチル-2-アミノピリジン(25mg)を無水テトラヒドロフラン(1ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(50mg)を加え室温で攪拌し、ギ酸エチル(68mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に無水N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、90℃でもう一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を4.6mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.82 (s, 3H), 7.19 (dd, $J=7.8, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.3, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.22 (dd, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J=4.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 9.16 (dd, $J=4.1, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 9.73 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 12.65-12.73 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 287 ($M+\text{Na}$)⁺

【0286】

実施例 101: 3-(6,7-ジフルオロキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物101)

3,4-ジフルオロアニリン(1.32g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(2.0g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル(5.8g)をジフェニルエーテル(20ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(7ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(2ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6,7-ジフルオロキノリンを0.94g、収率46%(3ステップ)で得た。

【0287】

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(56mg)、4-クロロ-6,7-ジフルオロキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(92mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24mg、収率25%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 6.49 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.58 (dd, J=4.1, 8.1Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 3H), 8.13 (m, 1H), 8.22 (dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H), 8.58 (d, J=5.4Hz, 1H), 9.22 (dd, J=2.0, 4.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 408 (M+Na)⁺

【0288】

実施例 102: 2-フェニル-3-(5,6,7-トリフルオロキノリン-4-イルオキシ)-[1,8]ナフチリジン(化合物102)

3,4,5-トリフルオロアニリン(1.20g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.93g)を2-プロパノール(40ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。反応液をろ過し、メタノール、次いでエーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル(6.3g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン(5ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1ml)を加え、100℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-5,6,7-トリフルオロキノリンを176mg、収率10%(3ステップ)で得た。

【0289】

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(51mg)、4-クロロ-5,6,7-トリフルオロキノリン(50mg)、4-ジメチルアミノピリジン(84mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1.5ml)に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出

した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を6 mg、収率6%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.34–7.39 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=4.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.13–8.15 (m, 2H), 8.21 (dd, $J=2.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.20 (dd, $J=2.0, 4.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 426 ($M+\text{Na}$)⁺

【0290】

実施例103: 3-(6-フルオロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン(化合物103)

4-クロロ-6-フルオロキノリン(50 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オール(55 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(101 mg)をジメチルスルホキシド(1.5 ml)に溶解し、炭酸セシウム(269 mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を87 mg、収率90%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.51 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=1.0, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.54 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 368 ($M+\text{Na}$)⁺

【0291】

実施例104: 3-(7-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン(化合物104)

4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリン(50 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オール(47 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(87 mg)をジメチルスルホキシド(1.5 ml)に溶解し、炭酸セシウム(231 mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=1.0, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.88–7.90 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 398 ($M+\text{Na}$)⁺

【0292】

実施例105: 3-(7-クロロ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン(化合物105)

4,7-ジクロロ-6-メトキシキノリン(50 mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-オール(44 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(80 mg)をジメチルスルホキシド(1.5 ml)に溶解し、炭酸セシウム(214 mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルム

ムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を80mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (ddd, $J=1.2, 5.1, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 ($M+\text{Na}$)⁺

【0293】

実施例106: 3-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェノール (化合物106)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン (化合物14) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、3-ヒドロキシフェニルホウ酸 (31mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (ddd, $J=8.0, 2.4, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.11 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.31 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M-1$)⁻

【0294】

実施例107: 4-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェノール (化合物107)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン (化合物14) (30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9mg)、4-ヒドロキシフェニルホウ酸 (31mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (0.5ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を31mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (ddd, $J=7.3, 4.9, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.75 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.08 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 ($M-1$)⁻

【0295】

実施例 108: 2-[4-(5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イル]-フェニルアミン (化合物 108)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン (化合物 14) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、2-アミノフェニルホウ酸 (30 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノールの薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 31 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.86 (bs, 2H), 6.46 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.60 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 419 (M+1)⁺

【0296】

実施例 110: 3-(6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン (化合物 110)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン (50 mg)、5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジニル-3-オール (47 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (87 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (231 mg) を加えた後 130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 50 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 398 (M+Na)⁺

【0297】

実施例 111: 3-(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン (化合物 111)

4-クロロ-6,8-ジフルオロ-キノリン (50 mg)、5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジニル-3-オール (50 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (92 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (245 mg) を加えた後 130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 18 mg、収率 20% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (ddd, J=1.

5, 4.1, 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 386 (M+Na) +

【0298】

実施例 113: 4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (化合物 113)

3-アミノ-2,5-ジクロロ安息香酸 (1.74 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (3.70 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2.66 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、メタノール (5 ml) を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-アミノ-2,5-ジクロロ安息香酸 メチルエステルを 1.45 g、収率 78% で得た。

3-アミノ-2,5-ジクロロ安息香酸 メチルエステル (1.45 g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン (1.50 g) を 2-プロパノール (40 ml) に懸濁し、70℃ にて 30 分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル (5.8 g) をジフェニルエーテル (25 ml) に懸濁し、220℃ にて 30 分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶 (1.19 g) は更に精製することなく次の反応に用いた。

【0299】

上記で得られた残渣の一部 (0.59 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4 ml)、10% パラジウム/炭素 (0.59 g) を加え水素ガス雰囲気下室温にて一晚撹拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを 187 mg、収率 28% (3 ステップ) で得た。

4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (650 mg) をジイソプロピルエチルアミン (7 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1.5 ml) を加え、120℃ にて 30 分間撹拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを 609 mg、収率 86% で得た。

【0300】

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール (100 mg)、4-クロロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (100 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (165 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (3 ml) に懸濁し、130℃ にて 5 時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 143 mg、収率 78% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 6.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.21 (dd, J = 2.0, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 430 (M+Na) +

【0301】

実施例 115 : 3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-6-フルオロ-【2,2'】ピピリジン (化合物 115)

2-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン (2.00 g)、ヨウ素 (44.9 g) をメタノール (40 ml) と水 (20 ml) の混合溶媒に溶解し、室温にて 167 時間攪拌した。反応液に溶液が透明になるまで亜硫酸ナトリウムを加えた後、反応液中のメタノールを減圧下除去し、これに水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オールを 761 mg、収率 18% で得た。

6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オール (135 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (378 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (207 mg) を 1,2-ジクロロベンゼン (8 ml) に懸濁し、130℃にて 3.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリンを 89 mg、収率 37% で得た。

【0302】

4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (89 mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (48 mg)、酸化銅 (II) (33 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に懸濁し、これに 2-トリブチルスタニルピリジン (154 mg) を加え、100℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 31 mg、収率 39% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.36 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=7.6, 4.4, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (ddd, J=9.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 400 (M+Na) +

【0303】

実施例 116 : 6-メトキシ-4-(2-フェニル-【1,8】ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (化合物 116)

2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル (300 mg)、塩化アンモニウム (228 mg)、亜鉛 (929 mg) をエタノール (10 ml)、水 (0.5 ml) に懸濁し、還流下 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを 244 mg、収率 95% で得た。

5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (244 mg)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-【1,3】ジオキサン-4,6-ジオン (228 mg) を 2-プロパノール (3 ml) に溶解し、100℃にて 15 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-【(2,2-ジメチル

ルー4、6-ジオキソー【1、3】ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル248mg、収率55%で得た。

【0304】

5-[(2,2-ジメチルー4,6-ジオキソー【1、3】ジオキサン-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル(245mg)、ピフェニル(676mg)をジフェニルエーテル(2ml)に懸濁し、260℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶(45mg)を塩化チオニル(1ml)に懸濁し、これに少量のN、N-ジメチルホルムアミドを加えて100℃にて3.5時間攪拌した。水冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸メチルエステルを4mg、収率2%(2ステップ)で得た。

【0305】

2-フェニルー【1、8】ナフチリジン-3-オール(11mg)、4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸メチルエステル(4mg)、4-ジメチルアミノピリジン(6mg)を1,2-ジクロロベンゼン(1ml)に懸濁し、120℃にて36時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.57 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (dd, $J=8.8, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 9.19 (dd, $J=4.4, 1.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 460 (M+Na)⁺

【0306】

実施例117: 4-(6-エチルー2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン(化合物117)

無水テトラヒドロフラン(100ml)にアルゴン雰囲気下、0℃で2.0Mリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液(26.2ml)、水素化トリ-n-ブチルスズ(14.1ml)を順に加え、0℃で15分攪拌した。反応液を-78℃に冷却後、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した2-クロロピリミジン(5.0g)を滴下し、室温までゆっくり昇温して一晩攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止し、セライト濾過後、濾液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジンを9.1g、収率56%で得た。

2-トリ-n-ブチルスタニルピリミジン(5.0g)をアルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(130ml)に溶解し、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(8.6ml)を滴下した後、-78℃で30分攪拌し、無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解した5-エチルフルフラール(1.85g)を滴下して、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミ

ジン-2-イル-メタノールを888 mg、収率32%で得た。

【0307】

(5-エチルフラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル-メタノール(880 mg)をクロロホルム(15 ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.8 g)を加え室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

上記の残渣、メタノール(7 ml)、28%アンモニア水溶液(8 ml)を封管中に入れ、160℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オールを305 mg、収率35%で得た。

6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール(40 mg)、4-クロキノリン(164 mg)、炭酸セシウム(196 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(73 mg)にジメチルスルホキシド(2 ml)を加え、130℃で6時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を47 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.41 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 3.05 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=7.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.6, 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.9$ Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 329 ($M+1$)⁺

【0308】

実施例 118: 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物 118)

2-メトキシ-4-ニトロフェノール(2.46 g)をN、N-ジメチルホルムアミド(40 ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.84 g)、2-プロモプロパン(2.0 ml)を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をN、N-ジメチルホルムアミド(40 ml)に溶解し、トリエチルアミン(5 ml)、20%水酸化パラジウム/炭素(1.48 g)を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、クロロホルムで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

【0309】

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4、6-ジオン(2.08 g)を2-プロパノール(40 ml)に溶解し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル(6.0 g)をジフェニルエーテル(25 ml)に懸濁し、220℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-イソプロポキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを2.10 g、収率62%(4ステップ)で得た。

6-イソプロポキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(2.10 g)をジイソプロピルエチルアミン(5 ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5 ml)を加え、1

0 0℃にて3 0 分間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリンを2. 0 5 g、収率9 0 %で得た。

【0 3 1 0】

2-フェニル- [1、8] ナフチリジン-3-オール (4 4 m g)、4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン (5 0 m g)、4-ジメチルアミノピリジン (7 3 m g) を1、2-ジクロロベンゼン (1. 5 m l) に懸濁し、1 3 0℃にて8時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を8 6 m g、収率9 8 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 4 0 0 MHz) : δ 1. 4 8 (d, J = 6. 1 Hz, 6 H), 4. 0 6 (s, 3 H), 4. 7 7 (m, 1 H), 6. 5 1 (d, J = 5. 6 Hz, 1 H), 7. 3 4-7. 3 6 (m, 3 H), 7. 5 3 (s, 1 H), 7. 5 6 (dd, J = 4. 4, 8. 3 Hz, 1 H), 7. 6 2 (s, 1 H), 8. 0 0 (s, 1 H), 8. 0 9-8. 1 1 (m, 2 H), 8. 1 9 (dd, J = 1. 7, 8. 1 Hz, 1 H), 8. 4 3 (d, J = 5. 6 Hz, 1 H), 9. 1 9 (dd, J = 1. 7, 4. 1 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 4 6 0 (M+Na)⁺

【0 3 1 1】

実施例 1 1 9 : 3-(6-メトキシ-7-メチルキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジン (化合物 1 1 9)

4-クロロ-6-メトキシ-7-メチルキノリン (5 0 m g)、5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジニル-3-オール (4 8 m g)、4-ジメチルアミノピリジン (8 8 m g) をジメチルスルホキシド (1. 5 m l) に溶解し、炭酸セシウム (2 3 5 m g) を加えた後1 3 0℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を4 5 m g、収率5 1 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 4 0 0 MHz) : δ 2. 4 1 (s, 3 H), 2. 4 5 (s, 3 H), 2. 6 7 (s, 3 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 6. 4 7 (d, J = 5. 1 Hz, 1 H), 7. 1 0 (ddd, J = 1. 0, 4. 9, 7. 3 Hz, 1 H), 7. 3 8 (s, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 6 2 (m, 1 H), 7. 8 9 (d, J = 8. 1 Hz, 1 H), 8. 0 2 (m, 1 H), 8. 3 6 (m, 1 H), 8. 4 0 (d, J = 5. 6 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 3 9 4 (M+Na)⁺

【0 3 1 2】

実施例 1 2 0 : 3-(6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジン (化合物 1 2 0)

4-クロロ-6-イソプロポキシ-7-メトキシキノリン (5 0 m g)、5、6-ジメチル- [2、2'] ビピリジニル-3-オール (4 0 m g)、4-ジメチルアミノピリジン (7 3 m g) をジメチルスルホキシド (1. 5 m l) に溶解し、炭酸セシウム (1 9 4 m g) を加えた後1 3 0℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を4 5 m g、収率5 5 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 4 0 0 MHz) : δ 1. 4 6 (d, J = 6. 1 Hz, 6 H), 2. 4 0 (s, 3 H), 2. 6 6 (s, 3 H), 4. 0 4 (s, 3 H), 4. 7 8 (m

, 1H), 6.41 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=4.9, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56–7.62 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.39 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 438 (M+Na)⁺

【0313】

実施例121: 8-(5,6-ジメチル-〔2,2'〕ピピリジニル-3-イルオキシ)-2-メトキシ-〔1,5〕ナフチリジン(化合物121)

5-アミノ-2-メトキシ-ピリジン (1.26 g)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-〔1,3〕ジオキサ-4,6-ジオン (2.06 g) を2-プロパノール (40 ml) に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶、ピフェニル (5.1 g) をジフェニルエーテル (20 ml) に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより、得られた残渣を更に精製することなく次の反応に用いた。

【0314】

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン (7 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (1.5 ml) を加え、100℃にて1時間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、8-クロロ-2-メトキシ-〔1,5〕ナフチリジンを572 mg、収率29% (3ステップ) で得た。

8-クロロ-2-メトキシ-〔1,5〕ナフチリジン (50 mg)、5,6-ジメチル-〔2,2'〕ピピリジニル-3-オール (51 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (94 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (251 mg) を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70 mg、収率75%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.34 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.92 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.17–7.26 (m, 3H), 7.65 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 381 (M+Na)⁺

【0315】

実施例123: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-〔1,8〕ナフチリジン(化合物123)

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (2.07 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、炭酸カリウム (5.9 g)、ベンジルクロリド (1.8 ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に更にベンジルクロリド (1 ml) を加え、室温にて4日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンを2.94 g、収率93%で得た。

1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼンをエタノール/水 (70 ml/7 ml) に懸濁し、塩化アンモニウム (2.49 g)、亜鉛 (15.3 g) を加え、

120℃にて4時間攪拌した。反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

【0316】

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキサ-4、6-ジオン(2.42g)を2-プロパノール(50ml)に懸濁し、70℃にて30分間攪拌した。反応液をろ過することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル(6.0g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて1時間攪拌した。反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オンを1.0g、収率32%(3ステップ)で得た。

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(1.0g)をジイソプロピルエチルアミン(15ml)に懸濁し、オキシ塩化りん(1.5ml)を加え、120℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリンを971mg、収率90%で得た。

【0317】

2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-オール(231mg)、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(306mg)、4-ジメチルアミノピリジン(369mg)を1、2-ジクロロベンゼン(10ml)に懸濁し、130℃にて7時間攪拌し、更に110℃にて一晩攪拌した。更に反応液に6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(30mg)を加え130℃にて6時間攪拌し、更に110℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を393mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 4.06 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27-7.48 (m, 9H), 7.50 (dd, $J=4.1, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H), 8.08-8.12 (m, 3H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.15 (dd, $J=2.0, 4.2\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 508 (M+Na)⁺

【0318】

実施例124: 7-メトキシ-4-(2-フェニル-[1,8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(化合物124)

3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物123)(380mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を275mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=4.2, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 3H), 8.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.14 (dd, $J=2.0, 4.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M+Na)⁺

【0319】

実施例 125： 2-〔7-メトキシ-4-(2-フェニル-〔1、8〕ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ〕-エタノール (化合物 125)

7-メトキシ-4-(2-フェニル-〔1、8〕ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (化合物 124) (70 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (180 mg)、2-ブロモエタノール (0.1 ml) を加え、70℃にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 34 mg、収率 44% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.07 (t, J=4.1 Hz, 2H), 4.24 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.49 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 3H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.16 (dd, J=2.0, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 462 (M+Na)⁺

【0320】

実施例 126： 4-(5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物 126)

4-クロロ-キノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (100 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、28%アンモニア水 (5 ml) を加えて 40℃にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (58.5 mg) を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (55 mg)、5、6-ジメチル-〔2、2'〕ビピリジニル-3-オール (53 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (98 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (260 mg) を加えた後 130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 5 mg、収率 3% (2ステップ) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.64-8.68 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 393 (M+Na)⁺

【0321】

実施例 128： 2-メトキシ-8-(2-フェニル-〔1、8〕ナフチリジン-3-イルオキシ)-〔1、5〕ナフチリジン (化合物 128)

2-フェニル-〔1、8〕ナフチリジン-3-オール (57 mg)、8-クロロ-2-メトキシ-〔1、5〕ナフチリジン (50 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (94 mg) を 1、2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃にて 8 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 27 mg、収率 28% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.68 (s, 3H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 3H), 7.46 (dd, J=4.4, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H)

), 8.03 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.38-8.41 (m, 2H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 9.10 (dd, J=2.0, 4.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 (M+Na) +

【0322】

実施例130: 3-(5,6-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(化合物130)

4,5,6-トリクロロキノリン(50mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール(43mg)、4-ジメチルアミノピリジン(79mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(210mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を57mg、収率66%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.67 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.68 (dd, J=7.3, 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.56 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M+Na) +

【0323】

実施例131: 3-(6,7-ジクロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(化合物131)

4,6,7-トリクロロキノリン(62mg)、5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール(54mg)、4-ジメチルアミノピリジン(98mg)をジメチルスルホキシド(1.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(262mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を70mg、収率65%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=1.7, 5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M+Na) +

【0324】

実施例132: 3-(6-ブロモ-7-メトキシーキノリン-4-イルオキシ)-2-フェニル-[1,8]ナフチリジン(化合物132)

1-ブロモ-2-メトキシー-4-ニトロベンゼン(2.32g)をエタノール/水(60ml/5ml)に懸濁し、塩化アンモニウム(1.94g)、亜鉛(10.1g)を加え、120℃にて3時間撹拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサ-4,6-ジオン(2.3g)を2-プロパノール(60ml)に溶解し、70℃にて1時分間撹拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル(6.86g)をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁し、220℃にて3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、クロロホルムで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

【0325】

上記で得られた残渣をジイソプロピルエチルアミン（7 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（2 ml）を加え、100℃にて1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニークロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリンを1.25 g、収率46%（4ステップ）で得た。

2-フェニル-【1、8】ナフチリジン-3-オール（163 mg）、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン（200 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（269 mg）を1、2-ジクロロベンゼン（3 ml）に懸濁し、130℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を145 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz）： δ 4.09（s, 3H）, 6.40（d, $J=5.6$ Hz, 1H）, 7.33–7.37（m, 3H）, 7.57（dd, $J=4.1$, 8.1 Hz, 1H）, 7.61（s, 1H）, 8.03（s, 1H）, 8.06–8.08（m, 2H）, 8.22（dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, 1H）, 8.52（d, $J=5.6$ Hz, 1H）, 8.62（s, 1H）, 9.21（dd, $J=2.0$, 4.1 Hz, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z ）：480（ $M+Na$ ）⁺

【0326】

実施例133： 3-（6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ）-5、6-ジメチル-【2、2'】ビピリジン（化合物133）

6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン（200 mg）、5、6-ジメチル-【2、2'】ビピリジニル-3-オール（147 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（269 mg）をジメチルスルホキシド（3 ml）に溶解し、炭酸セシウム（717 mg）を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を308 mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz）： δ 2.41（s, 3H）, 2.66（s, 3H）, 4.07（s, 3H）, 6.39（d, $J=5.6$ Hz, 1H）, 7.11（ddd, $J=1.2$, 4.9, 7.6 Hz, 1H）, 7.37（s, 1H）, 7.52（s, 1H）, 7.63（m, 1H）, 7.91（d, $J=8.1$ Hz, 1H）, 8.35（s, 1H）, 8.48（d, $J=5.6$ Hz, 1H）, 8.48（s, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z ）：458（ $M+Na$ ）⁺

【0327】

実施例136： 3-（6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ）-5、6-ジメチル-【2、2'】ビピリジン（化合物136）

4-ベンジルオキシアニリン 塩酸塩（1.18 g）、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチル-【1、3】ジオキサソ-4、6-ジオン（1.03 g）を2-プロパノール（15 ml）に懸濁し、トリエチルアミン（0.78 ml）を加え、70℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル（4.34 g）をジフェニルエーテル（12 ml）に懸濁し、240℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン（3 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（0.5 ml）を加え、120℃にて3時間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリンを147 mg、収率10%（3ステップ）で得た。

【0328】

6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン（147 mg）、5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジニル-3-オール（140 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（200 mg）をジメチルスルホキシド（3 ml）に溶解し、炭酸セシウム（540 mg）を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニッククロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を158 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 2.39（s，3H），2.66（s，3H），5.21（s，2H），6.43（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，1H），7.10（ddd， $J=1.2$ ，4.9，7.6 Hz，1H），7.35–7.55（m，8H），7.67（d， $J=2.7\text{ Hz}$ ，1H），7.76（m，1H），7.96（d， $J=9.3\text{ Hz}$ ，1H），8.44（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，1H），8.51（m，1H）

質量分析値（ESI-MS， m/z ）：456（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0329】

実施例137： 3-（7-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ）-5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジン（化合物137）

3-ベンジルオキシアニリン（1.0 g）、5-メトキシメチレン-2、2-ジメチルー[1、3]ジオキサン-4、6-ジオン（1.03 g）を2-プロパノール（15 ml）に懸濁し、70℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、エーテルで洗浄することにより得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、ピフェニル（4.34 g）をジフェニルエーテル（12 ml）に懸濁し、240℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液をそのままメタノールクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗生成物を更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物をジイソプロピルエチルアミン（7 ml）に懸濁し、オキシ塩化りん（1.5 ml）を加え、120℃にて30分間攪拌した。水冷下反応液に水を加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルーヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリンを222 mg、収率16%（3ステップ）で得た。

【0330】

7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン（222 mg）、5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジニル-3-オール（220 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（302 mg）をジメチルスルホキシド（3 ml）に溶解し、炭酸セシウム（820 mg）を加えた後130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニッククロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239 mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 2.38（s，3H），2.66（s，3H），5.21（s，2H），6.32（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，1H），7.10（ddd， $J=1.2$ ，4.9，7.6 Hz，1H），7.26–7.59（m，9H），7.80（d， $J=7.9\text{ Hz}$ ，1H），8.23（d， $J=9.0\text{ Hz}$ ，1H），8.48（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，1H），8.52（m，1H）

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 (M+Na) +

【0331】

実施例138: 3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジン(化合物138)

6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン(200mg)、5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジニル-3-オール(195mg)、4-ジメチルアミノピリジン(244mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、炭酸セシウム(655mg)を加えた後130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を239mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.33 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.47 (ddd, J=2.0, 7.8, 7.8Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.51 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 486 (M+Na) +

【0332】

実施例139: 4-(5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール(化合物139)

3-(6-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジン(化合物136)(150mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を117mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.24 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (dd, J=2.8, 9.0Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.66 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.56 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 366 (M+Na) +

【0333】

実施例140: 4-(5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール(化合物140)

3-(7-ベンジルオキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-【2,2'】ピピリジン(化合物137)(230mg)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、メタンスルホン酸(0.3ml)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を182mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.39 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.27 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.2, 9.0Hz, 1H), 7.08 (dd, J=4.9, 7.6Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (dd, J=7.6, 7.8Hz, 1H), 7.8

1 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 344 (M+1) +

【0334】

実施例 141: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-オール (化合物 141)

3-(6-ベンジルオキシ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジン (化合物 138) (230 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、メタンスルホン酸 (0.3 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウム水で中和した後、有機層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 106 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 1.2, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 1.7, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (ddd, J = 1.0, 1.2, 7.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M+1) +

【0335】

実施例 142: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-イルオキシ]-エタノール (化合物 142)

4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (化合物 139) (88 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (200 mg)、2-ブロモエタノール (0.2 ml) を加え、70℃ にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 41 mg、収率 41% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 (M+N a) +

【0336】

実施例 143: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-イルオキシ]-エタノール (化合物 143)

4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ピピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-7-オール (化合物 140) (152 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (200 mg)、2-ブロモエタノール (0.2 ml) を加え、70℃ にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 93 mg、収率 54% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.05 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 4.9, 6.6 Hz

, 1 H), 7.22 (ddd, J=1.2, 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 7.36-7.37 (m, 2 H), 7.57 (ddd, J=1.7, 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.48-8.49 (m, 2 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 (M+Na)⁺

【0337】

実施例 144: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-イルオキシ]-エタノール (化合物 144)

4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-オール (化合物 141) (88 mg) を N、N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (200 mg)、2-ブロモエタノール (0.2 ml) を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 59 mg、収率 67% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.38 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.04 (t, J=4.4 Hz, 2 H), 4.27 (t, J=4.6 Hz, 2 H), 6.37 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=4.9, 6.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.59 (ddd, J=2.0, 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.50 (m, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 440 (M+Na)⁺

【0338】

実施例 145: 4-(5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジニル-3-イルオキシ)-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物 145)

2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル (300 mg)、塩化アンモニウム (228 mg)、亜鉛 (929 mg) をエタノール (10 ml)、水 (0.5 ml) に懸濁し、還流下 3 時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを 244 mg、収率 95% で得た。

5-アミノ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (244 mg)、5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン (228 mg) を 2-プロパノール (3 ml) に溶解し、100℃にて 15 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキサソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを 248 mg、収率 55% で得た。

【0339】

5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキサソ-[1,3]ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (245 mg)、ピフェニル (676 mg) をジフェニルエーテル (2 ml) に懸濁し、260℃にて 45 分間撹拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶 (45 mg) を塩化チオニル (1 ml) に懸濁し、これに少量のジメチルホルムアミドを加えて 100℃にて 3.5 時間撹拌した。水冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣

をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステルを4 mg、収率2% (2ステップ) で得た。

4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-カルボン酸 メチルエステル (99 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、これに28%アンモニア水溶液 (5 ml) を加えて40℃にて一晩攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシキノリン-カルボン酸 アミドを85 mg、収率91%で得た。

【0340】

4-クロロ-6-メトキシキノリン-カルボン酸 アミド (41 mg)、5、6-ジメチル- [2, 2'] ビピリジニル-3-オール (87 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (63 mg)、炭酸セシウム (169 mg) をジメチルスルホキシド (2 ml) に懸濁し、120℃にて22時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を13 mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.03 (br s, 1H), 6.46 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 423 ($M+Na$)⁺

【0341】

実施例 146: 7-クロロ-4- (5, 6-ジメチル- [2, 2'] ビピリジニル-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 アミド (化合物 146)

4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (2.50 g)、水酸化リチウム-水和物 (611 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に懸濁し、室温で20分間攪拌した。その後、反応液にジメチル硫酸 (1.38 ml) を加え、還流下2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。ジエチルエーテルで抽出した後、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、4-アミノ-2-クロロ安息香酸 メチルエステルを1.68 g、収率62%で得た。

4-アミノ-2-クロロ安息香酸 メチルエステル (1.68 g)、5-メトキシメチレン-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキサソ-4, 6-ジオン (1.53 g) を2-プロパノール (25 ml) に溶解し、100℃にて15.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、2-クロロ-4- [(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキサソ- [1, 3] ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-安息香酸 メチルエステル 1.92 g、収率63%で得た。

【0342】

2-クロロ-4- [(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキサソ- [1, 3] ジオキサソ-5-イリデンメチル)-アミノ]-安息香酸 メチルエステル (1.81 g)、ピフェニル (4.93 g) をジフェニルエーテル (12 ml) に懸濁し、260℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶は更に精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた結晶 (1.21 g) を塩化チオニル (12 ml) に懸濁し、これに少量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えて100℃にて4時間攪拌した。水冷下で反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を

水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステルを350 mg、収率26% (2ステップ) で得た。

4、7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (197 mg) をメタノール (7 ml) に溶解し、これに28%アンモニア水溶液 (7 ml) を加えて40℃にて一晩攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4、7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 アミドを145 mg、収率78% で得た。

【0343】

4、7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 アミド (50 mg)、5、6-ジメチル- [2, 2']-ビピリジニル-3-オール (83 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (76 mg)、炭酸セシウム (203 mg) をジメチルスルホキシド (2 ml) に懸濁し、120℃にて22時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を16 mg、収率19% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.36 (br s, 1H), 6.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 7.08 (ddd, J=7.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

【0344】

実施例147: 6-メトキシ-4-(2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-7-カルボン酸 アミド (化合物147)

4-クロロ-6-メトキシ-キノリン-7-カルボン酸 アミド (21 mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (49 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (33 mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を26 mg、収率69% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.11 (s, 3H), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.70 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.39-8.52 (m, 4H), 9.11 (d, J=2.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 (M+Na)⁺

【0345】

実施例148: 7-クロロ-4-(2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-イルオキシ)-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (化合物148)

4、7-ジクロロ-キノリン-6-カルボン酸 メチルエステル (46 mg)、2-フェニル-[1, 8]ナフチリジン-3-オール (100 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (66 mg) を1, 2-ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、140℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製する

ことにより、表題の化合物を33mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 4.03 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.56 (dd, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 8.07 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.19 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 464 (M+Na)⁺

【0346】

実施例154: 2-[4-(5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジニル-3-イルオキシ)-7-メトキシキノリン-6-イルアミノ]-エタノール (化合物154)

酢酸パラジウム (30mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (80mg) をトルエン (4ml) に溶解し、室温にて5分間攪拌した。3-(6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジン (化合物133) (100mg)、2-アミノエタノール (0.2ml) を加え、更に室温にて5分間攪拌した。反応液に炭酸セシウム (250mg) を加え、80℃にて2日間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.35 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.32 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.07 (ddd, J=1.0, 4.9, 7.6Hz, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.52 (ddd, J=1.7, 7.8, 8.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.51 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 439 (M+Na)⁺

【0347】

実施例155: 3-(7-メトキシ-6-ピリジン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジン (化合物155)

3-(6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジン (化合物133) (70mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (29mg)、3-ピリジルホウ酸 (57mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (3ml)、2M炭酸カリウム水溶液 (1.5ml) を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を56mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.35 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.8, 7.6Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (ddd, J=1.7, 7.6, 7.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.85 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 457 (M+Na)⁺

【0348】

実施例156: 3-(6-クロロキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジン (化合物156)

4,6-ジクロロキノリン (50mg)、5,6-ジメチルー[2,2']ピピリジ

ニル-3-オール (51 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (93 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (247 mg) を加えた後 130℃ にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 90 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=1.0, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.63 (ddd, $J=1.7, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.37 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 384 ($M+\text{Na}$)⁺

【0349】

実施例 157: 5、6-ジメチル-3-(6-メチル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2'-]ピピリジン (化合物 157)

4-クロロ-6-メチル-キノリン (50 mg)、5、6-ジメチル-[2,2'-]ピピリジニル-3-オール (56 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (103 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (275 mg) を加えた後 130℃ にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 82 mg、収率 85% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J=1.2, 4.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 364 ($M+\text{Na}$)⁺

【0350】

実施例 158: 4-(5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン (化合物 158)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-キノリン (13 mg)、5、6-ジメチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-オール (12 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (22 mg) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、炭酸セシウム (58 mg) を加えた後 130℃ にて一晚撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 15 mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.44 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=4.9$ Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 ($M+\text{Na}$)⁺

【0351】

実施例 159: 4-(6-エチル-2-ピリミジン-2-イル-ピリジン-3-イルオ

キシ)－6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン (化合物 159)

4－クロロ－6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン (50 mg)、6－エチル－2－ピリミジン－2－イル－ピリジン－3－オール (48 mg)、4－ジメチルアミノピリジン (84 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (231 mg) を加えた後 130℃ にて一晚攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 54 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.42 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 3.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 (M+Na)⁺

【0352】

実施例 160: 3－(6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－2－メチル－[1, 8] ナフチリジン (化合物 160)

2－メチル－[1, 8] ナフチリジン－3－オール (42 mg)、4－クロロ－6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン (50 mg)、4－ジメチルアミノピリジン (87 mg) を 1, 2－ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃ にて 5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 63 mg、収率 78% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.73 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 358 (M+Na)⁺

【0353】

実施例 161: 2－エチル－3－(6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－[1, 8] ナフチリジン (化合物 161)

2－アミノ－ピリジン－3－カルボアルデヒド (100 mg)、1－ブロモ－ブタン－2－オン (124 mg) を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) に懸濁し、密栓下 3 日間放置した。反応液を 10% 塩酸で中和した後、析出した沈殿をろ過し、残渣を水、クロロホルムで洗浄した。残った粉末を減圧下乾燥することにより、2－エチル－[1, 8] ナフチリジン－3－オールを 106 mg、収率 74% で得た。

2－エチル－[1, 8] ナフチリジン－3－オール (41 mg)、4－クロロ－6－フルオロ－7－メトキシ－キノリン (50 mg)、4－ジメチルアミノピリジン (87 mg) を 1, 2－ジクロロベンゼン (1.5 ml) に懸濁し、130℃ にて 6.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 38 mg、収率 46% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1H), 7.69 (m

, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.99 (dd, J=1.2, 11.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.14 (ddd, J=1.0, 2.0, 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 372 (M+Na)⁺

【0354】

実施例 162: 6-エチル-3-(6-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ピピリジン (化合物 162)

4-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシキノリン (50 mg)、6-エチル-[2,2']ピピリジニル-3-オール (52 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (87 mg) をジメチルスルホキシド (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (231 mg) を加えた後 130℃ にて一晩撹拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、有機層をクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 84 mg、収率 93% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.42 (t, J=7.8 Hz, 3H), 3.01 (q, J=7.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=1.2, 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 398 (M+Na)⁺

【0355】

実施例 163: 5,6-ジメチル-3-(6-チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']ピピリジン (化合物 163)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、チオフェン-3-ホウ酸 (28 mg) にアルゴン雰囲気下で N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃ で 5 時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 30 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (dd, J=5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.64 (dd, J=2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=7.1, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 (M+1)⁺

【0356】

実施例 164: 3-(6-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジン (化合物 164)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ピピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、チアナフテン-3-ホウ酸 (39 mg) にアルゴン雰囲気下で N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃ で 5 時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を

1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 34 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.36–7.44 (m, 3H), 7.54–7.62 (m, 2H), 7.83 (ddd, $J=8.0, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.92–8.01 (m, 3H), 8.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.48–8.53 (m, 1H), 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 482 ($M+N a$)⁺

【0357】

実施例 165: 5、6-ジメチルー3-[6-(5-メチルチオフェン-2-イル)ーキノリン-4-イルオキシ]ー[2、2']ピピリジン (化合物 165)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)ー5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、5-メチルチオフェン-2-ホウ酸 (31 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 4 mg、収率 13% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.06–7.14 (m, 1H), 7.29 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54–7.62 (m, 1H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47–8.55 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 424 ($M+1$)⁺

実施例 166: 3-(6-ベンゾフラン-2-イルーキノリン-4-イルオキシ)ー5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジン (化合物 166)

3-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)ー5、6-ジメチルー[2、2']ピピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9 mg)、ベンゾ[B]フラン-2-ホウ酸 (36 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 4 mg、収率 13% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=8.8, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.23–7.34 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.51–7.65 (m, 3H), 7.89 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.47–8.51 (m, 1H)

), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.8 Hz, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 466 (M+Na)⁺

【0358】

実施例 167: 2-[4-(5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-イル
オキシ)-キノリン-6-イル]-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステ
ル (化合物 167)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビ
ピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9
mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ホウ酸 (47 mg) にアル
ゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エ
チルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水
層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄
した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサ
ン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 31 mg
、収率 85% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.37 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.27 (dd, J=3.2, 3.2 Hz, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.57 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 515 (M+Na)⁺

【0359】

実施例 168: 5,6-ジメチル-3-[6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリ
ン-4-イルオキシ]-[2,2']-ビピリジン (化合物 168)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビ
ピリジン (化合物 2) (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (9
mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ホウ酸 (47 mg) にアル
ゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エ
チルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水
層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄
した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサ
ン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 4 mg
、収率 15% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.32-6.37 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.60 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.47-8.52 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 393 (M+1)⁺

【0360】

実施例 169: 5,6-ジメチル-3-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)-キノ
リン-4-イルオキシ]-[2,2']-ビピリジン (化合物 169)

3-(6-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビ

ピリジン（化合物2）（30 mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（9 mg）、1H-ピラゾール-4-カルボン酸 ピナコールエステル（43 mg）にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド（1 ml）、2M炭酸カリウム水溶液（0.5 ml）を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を10 mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.59 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 394 (M+1)⁺

【0361】

実施例170: 3-(6,7-ジメチルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン(化合物170)

3,4-ジメチルアニリン（3.0 g）を2-プロパール（70 ml）に溶解し、70℃で10分撹拌後、5-(メトキシメチレン)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサ-4,6-ジオン（5.1 g）を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させて濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく、次の反応に用いた。

上記で得られた粗結晶、ピフェニル（22.2 g）にジフェニルエーテル（50 ml）を加え、240℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加えて析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して得られた粗結晶を精製することなく次の反応に用いた。

【0362】

上記で得られた粗結晶に塩化チオニル（10 ml）、少量のN、N-ジメチルホルムアミドを加え、還流下3時間撹拌した。水冷下で反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロ-6,7-ジメチルキノリンを1.07 g、収率31%で得た。

5,6-ジメチル-[2,2']-ビピリジニル-3-オール（40 mg）、4-クロロ-6,7-ジメチルキノリン（115 mg）、炭酸セシウム（196 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（73 mg）にジメチルスルホキシド（2 ml）を加え、130℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27 mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 6.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 (M+N a)⁺

【0363】

実施例 171: 3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物171)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チオフェン-3-ホウ酸(28mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を18mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (dd, J=4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.68 (dd, J=2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H), 8.57 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 410 (M+1)⁺

【0364】

実施例 172: 3-(7-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物172)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、チアナフテン-3-ホウ酸(39mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を33mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J=7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.30 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.62 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 460 (M+1)⁺

【0365】

実施例 173: 3-(7-ベンゾフラン-2-イルキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物173)

3-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)-5,6-ジメチル-[2,2']ビピリジン(化合物14)(30mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(9mg)、ベンゾ[B]フラン-2-ホウ酸(36mg)にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド(1ml)、2M炭酸カリウム水溶液(0.5ml)を加え、70℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を26mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J=8.3, 8.3, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.64 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (ddd, $J=7.8, 1.2, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.46–8.51 (m, 1H), 8.54 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 444 ($M+1$)⁺

【0366】

実施例174: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン (化合物174)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン (化合物2) (25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7mg)、2-トリブチルスタニルピリジン (45mg)、酸化銅(II) (1mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml) を加え、100℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を12mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (ddd, $J=7.3, 4.6, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (ddd, $J=7.8, 7.8, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47–8.51 (m, 1H), 8.58 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 8.74–8.79 (m, 1H), 8.96 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 405 ($M+1$)⁺

【0367】

実施例175: 5、6-ジメチル-3-(6-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン (化合物175)

3-(6-ブromo-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン (化合物2) (25mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン (45mg)、酸化銅(II) (1mg) にアルゴン雰囲気下でN、N-ジメチルホルムアミド (1ml) を加え、100℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を1N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を6mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.48–8.53 (m, 1H)

), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.81 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=4.9 Hz, 2H), 9.48 (d, J=1.7 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 (M+Na)⁺

【0368】

実施例 176: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン (化合物 176)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン (化合物 14) (25 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7 mg)、2-トリブチルスタニルピリジン (45 mg)、酸化銅(II) (1 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 18 mg、収率 72% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 427 (M+Na)⁺

【0369】

実施例 177: 5、6-ジメチル-3-(7-ピリミジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-[2,2']-ビピリジン (化合物 177)

3-(7-ブロモ-キノリン-4-イルオキシ)-5、6-ジメチル-[2,2']-ビピリジン (化合物 14) (25 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7 mg)、2-トリブチルスタニルピリミジン (45 mg)、酸化銅(II) (1 mg) にアルゴン雰囲気下で N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、100℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 6 mg、収率 24% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.61 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J=4.9 Hz, 2H), 9.16 (d, J=1.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 (M+Na)⁺

【0370】

参考例

以下に、本発明による化合物と構造上近似しているキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体 (すなわち、化合物 r1~r469) の合成スキームと合成例を示す。

なお下記においては、下記各スキームの内の代表的な合成例を示すが、各スキームにお

ける他の化合物は、各スキームの手順および各スキーム中の代表的な合成例の記載に従うことによって、当業者であれば容易に製造することができよう。

【0371】

以下において、参考製造例1はスキームr3中の中間体r1の製造例を示すものであり、参考製造例2はスキームr4中の中間体r2の製造例を示すものである。また、参考製造例3および4はスキームr5中の中間体r3およびr4の製造例を示すものである。

【0372】

参考製造例1： 2-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メチルベンズアルデヒド (中間体r1)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (113mg)、2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアルデヒド (344mg)、および4-ジメチルアミノピリジン (313mg) を、o-ジクロロベンゼン (5ml) に懸濁させ、160℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルムを加えた。この有機層を、1N-水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を157mg (収率96%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.46 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.5Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 324 (M+1) +

【0373】

参考製造例2： 2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシベンゾエ酸 (中間体r2)

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシベンゾエ酸エチル (143mg)、および水酸化リチウム (78mg) を、エタノール (10ml) と水 (1ml) の混合溶媒に懸濁して、室温にて一晩攪拌した。次いでこれを減圧下において溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、12規定塩酸で中和した。その後、クロロホルムで抽出した。このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてその溶媒を留去することにより、表題の化合物を140mg (収率100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.91-7.19 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 13.26 (brs, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 356 (M⁺+1)

【0374】

参考製造例3： [2-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル] エタノン (中間体r3)

7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン (3.00mg)、5-メトキシ-2-アセトフェノン (6.7g)、および4-ジメチルアミノピリジン (4.9g) を、o-ジクロロベンゼン (30ml) に懸濁し、180℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これをクロロホルムで抽出した。得られたクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を2.53g (収率59%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400MHz) : δ 2.42 (s, 3H), 3.82

(s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.28 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.23-7.51 (m, 9H), 8.39 (d, J=5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 430 (M⁺+1)

【0375】

参考製造例4: [2-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル]エタノン(中間体r4)

[2-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル]エタノン(中間体r3)(2.52g)を、メタンスルホン酸(3.0ml)とトリフルオロ酢酸(50ml)との混合溶液に懸濁し、70℃にて0.5時間撹拌した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて、これを炭酸水素ナトリウム粉末を用いて中和した。その後、クロロホルムで抽出した。次いで、このクロロホルム層を水、および飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を1.23g(収率62%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 2.50 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 10.24 (brs, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 338 (M⁺-1)

【0376】

参考例の化合物の製造

下記のようにして本発明に従う化合物またはそれと近似する化合物を製造した。

なおここで、製造した化合物と、その製造に適用したスキームとの関係は下記の表の通りであった。

【0377】

表r-1:

スキーム	化合物
r 2	: r 1~r 5、r 12、r 13、r 15~r 17、r 19、r 22、 r 24、r 26~r 42、r 57、r 62~r 72、r 74、r 75、 r 77、r 78、r 161、r 162、およびr 425
r 3	: r 9~r 11、r 18、r 43~56、r 58~61、r 73、 r 166、r 172、r 181、r 188~r 192、r 293、 r 306~r 311、およびr 418~r 420
r 4	: r 79~r 114
r 5	: r 118~r 160、r 312~r 409、およびr 440~r 469
r 6	: r 163
r 7	: r 7、およびr 8
r 8	: r 6
r 9	: r 14
r 10	: r 20、およびr 21
r 11	: r 23
r 12	: r 76、r 165、r 173、r 174、およびr 182~r 187
r 13	: r 115~r 117、r 202、r 203、r 205、r 206、 r 208~r 210、r 214、r 215、r 217~r 221、 r 275、およびr 276

【0378】

表r-2:

スキーム	化合物
r 1 4	: r 1 6 4、r 1 6 7～r 1 7 1、r 2 9 4～r 2 9 6、r 2 9 8、 および r 3 0 2
r 1 5	: r 1 7 5～r 1 8 0
r 1 6	: r 2 0 0、および r 2 0 1
r 1 7	: r 2 0 4、r 2 2 2、および r 2 8 0
r 1 8	: r 2 0 7
r 1 9	: r 2 1 1、r 2 1 2、r 2 1 6、r 2 2 3～r 2 5 5、r 2 5 9、 r 2 6 1～r 2 6 7、r 2 9 1、r 4 3 4、および r 4 3 8
r 2 0	: r 2 1 3
r 2 1	: r 2 5 6～r 2 5 8
r 2 2	: r 2 7 7
r 2 3	: r 2 7 8、および r 2 7 9
r 2 4	: r 2 8 1、r 2 8 2、r 2 8 4、および r 2 8 7～r 2 8 9
r 2 5	: r 2 8 3、r 2 8 5、r 2 8 6、r 2 9 0、r 2 9 2、r 4 2 1～ r 4 2 4、r 4 2 6～r 4 2 8、r 4 3 6、および r 4 3 9
r 2 6	: r 2 9 7
r 2 7	: r 2 9 9
r 2 8	: r 3 0 0
r 2 9	: r 3 0 1、r 3 0 3、および r 3 0 4
r 3 0	: r 3 0 5
r 3 1	: r 4 1 0～r 4 1 4
r 3 2	: r 4 1 5～r 4 1 7
r 3 3	: r 1 9 3～r 1 9 9
r 3 4	: r 2 6 0、r 2 6 8～r 2 7 4、r 4 2 9～r 4 3 3、r 4 3 5、 および r 4 3 7

【0379】

製造スキーム

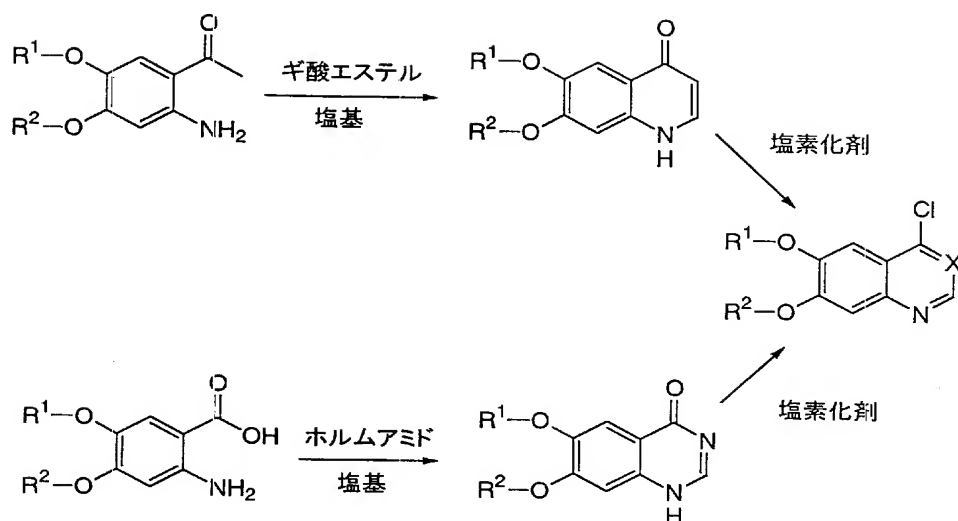
本発明による化合物に関連するある群の化合物は、それぞれ下記のスキーム r 1～r 3 4 に従って製造することができる。

なお、以下の参考例の製造スキーム r 1～r 3 4 の説明において、R 1、R 2 等の置換基の記号を使用するが、これらは、本明細書の参考例以外の記載における定義にかかわらず、この参考例中においては、参考例中の定義されたものを意味する。

【0380】

スキーム r 1:

【化 3 7】



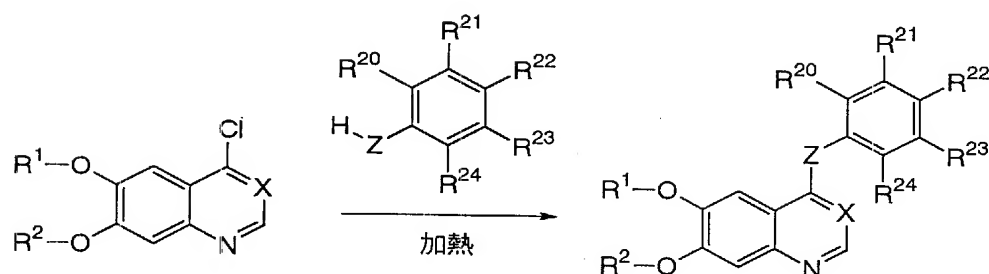
【上記スキーム中、Xは、CHまたはNを表し、

R^1 および R^2 は、独立して、 $-OR^X$ 基を表してもよい。ここで、 R^X は、水素原子、または $-(CH_2)_m-R^aX$ を表す { ここで R^aX は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、飽和もしくは不飽和の 3～6 員の炭素環式基もしくは複素環式基、C 1—4 アルコキシ基、C 1—4 アルコキシカルボニル基、または $-NR^bX$ R^cX を表し、このとき R^b および R^c は、同一または異なっているてもよく、水素原子、または C 1—6 アルキル基 (この C 1—6 アルキル基は、水酸基、酸素原子、アミノ基、窒素原子もしくは C 1—4 アルキル基により置換されているてもよい) を表し、 R^bX と R^cX とは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の 5 または 6 員複素環式基を形成しているてもよく (この複素環式基は 1 以上の異種原子をさらに含んでいるてもよい) 、この複素環式基は、水酸基により置換されているてもよい C 1—4 アルキル基、水酸基、酸素原子、アミノカルボニル基、C 1—4 アルコキシ基、C 1—4 アルコキシカルボニル基、または飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員複素環式基により置換されているてもよく、かつ、この複素環式基はさらに他の飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の炭素環式基もしくは複素環式基と縮合して二環式基を形成しているてもよく、 m は 1～6 の整数を表し、かつ、この基におけるアルキル鎖部分 $-(CH_2)_m-$ は、水酸基、酸素原子、 $-OR^dX$ 基 (ここで R^dX は C 1—4 アルキル基または C 1—4 アルキルカルボニル基を表す) 、または、水酸基もしくはハロゲン原子により置換されているてもよい C 1—4 アルキル基により置換されているてもよい } 。

【0381】

スキーム r 2:

【化 3 8】



【上記スキーム中、Zは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ または $-C(=O)-$ を表し、

$R^{20} \sim R^{24}$ は、同一または異なっているてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C 1—

10アルキル基、C1-8アルコキシ基、C2-6アルケニル基、フェニルカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基を表し、R²⁰とR²¹、または、R²³とR²⁴とは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である】。

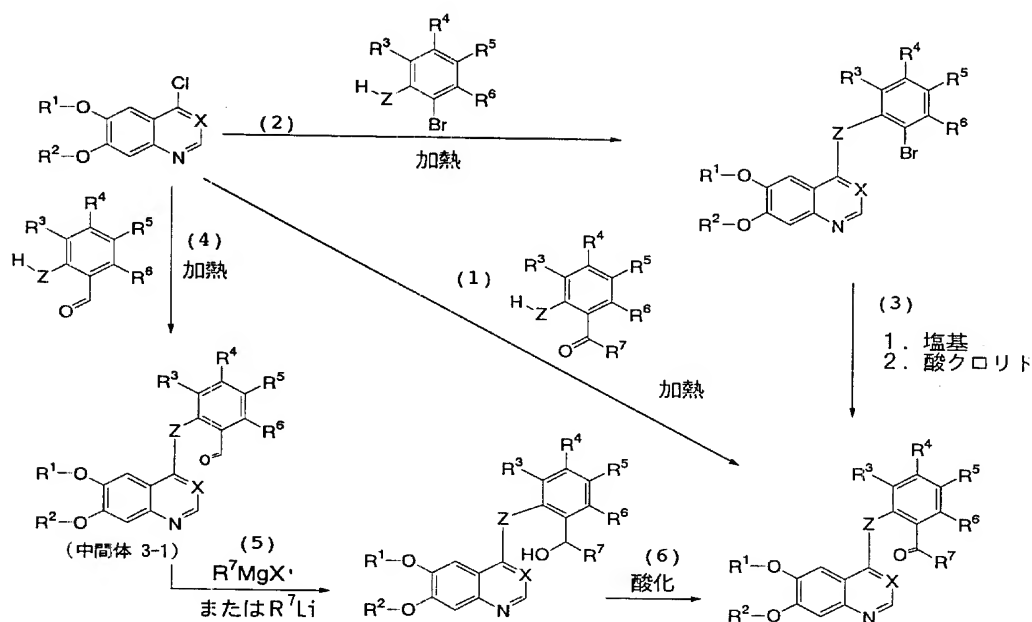
【0382】

目的とする4-フェノキシキノリン誘導体、4-アニリノキノリン誘導体、または相当するキナゾリン誘導体は、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体を作用させることによって合成することができる。なお上記スキームr1において塩素化剤としては塩化ホスホリルが挙げられる。

【0383】

スキームr3：

【化39】



【上記スキーム中、X' はハロゲン原子を表し、

R³～R⁶は、同一または異なっていてもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-10アルコキシ基、C2-6アルケニルカルボニルオキシ基、C1-4アルキルカルボニル基、C1-4アルキルチオ基、またはフェニル基を表し、R³とR⁴、R⁴とR⁵、およびR⁵とR⁶とはそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

R⁷は、水素原子、C1-8アルキル基、C2-6アルケニル基、飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の炭素環式基もしくは複素環式基、基-O-R⁸、または基-N(-R⁹)R¹⁰を表し（ここでR⁸、R⁹およびR¹⁰、R¹¹およびR¹²は、C1-10アルキル基、C2-8アルケニル基、または飽和もしくは不飽和の5もしくは6員炭素環式基等を表す）、

他の各置換基は、他の参考例の製造スキームにおいて定義された内容と同義である】

【0384】

このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の3通りの経路(i)～(iii)のいずれかにより合成することができる。

(i) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させることにより、目的とする化合物を合成することができる(上記工程(1))。

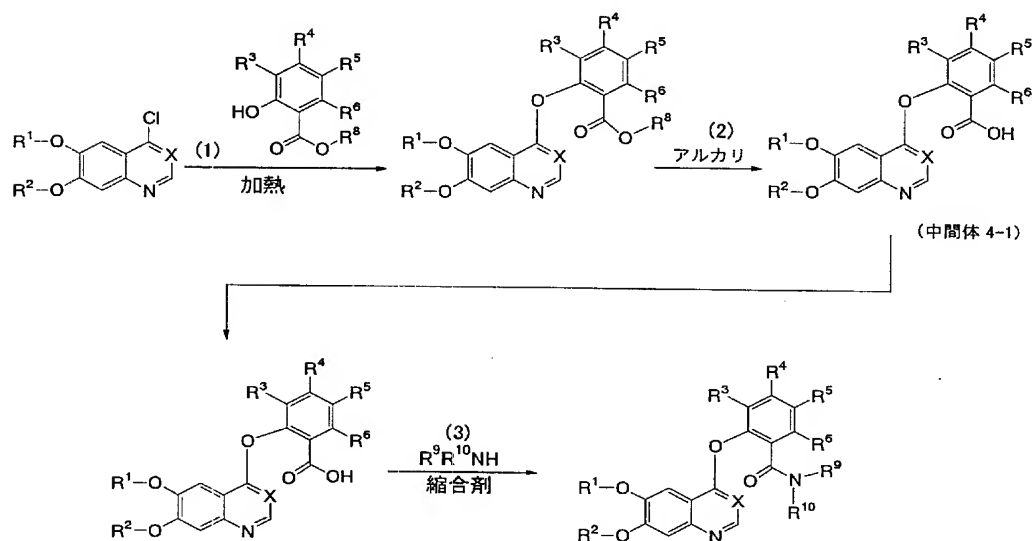
(ii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトプロモフェノール誘導体または相当するオルトプロモアニリン誘導体と反応させ(上記工程(2))、次いで、金属塩基(例えばn-ブチルリチウム)を用いてブロム部位を極性転換し、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

(iii) 4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体と反応させる(上記工程(4))。次いで、そこにアルキル化剤(例えばメチルマグネシウムブロミド)を反応させて(上記工程(5))、生成したアルコールを酸化する(上記工程(6))ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

【0385】

スキームr 4:

【化40】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

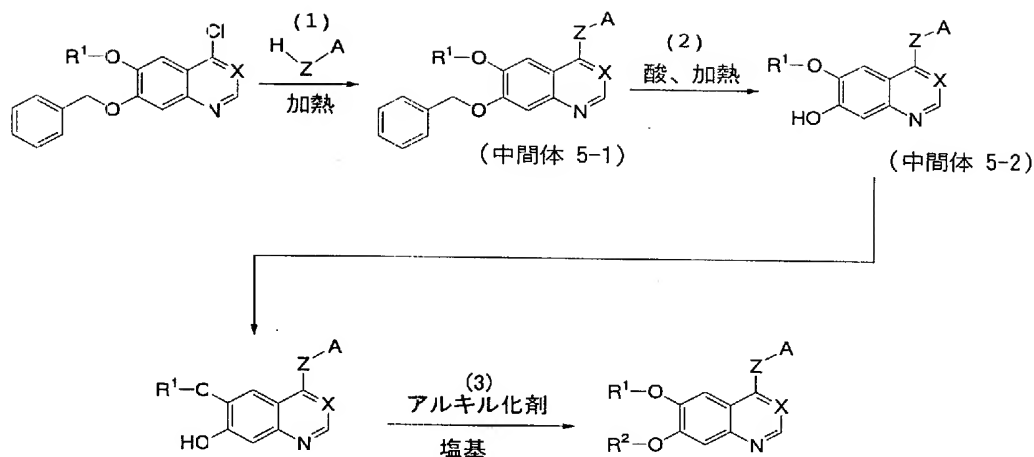
【0386】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒(例えばo-ジクロロベンゼン)中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトヒドロキシ安息香酸エステル誘導体または相当するオルトアミノ安息香酸エステル誘導体を作用させ、エステル型の目的化合物を製造することができる(上記工程(1))。次いで、該エステル型の化合物をアルカリを用いて加水分解し(上記工程(2))、縮合剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)を用いてアミンと反応させる(上記工程(3))ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0387】

スキームr 5:

【化 4 1】



【上記スキーム中、Aは、本明細書の参考例以外の箇所において使用されるものと同義であり、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

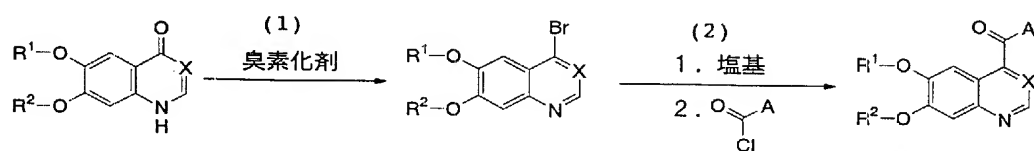
【0388】

用意した7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体あるいは相当するアニリン誘導体を作用させる（上記工程(1)）。次いで、この得られた中間体5-1に、酸を用いてベンジル基を脱保護して（上記工程(2)）、得られた中間体5-2を塩基存在下アルキル化剤（例えば1-ブロモ-2-クロロエタン）と反応させる（上記工程(3)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0389】

スキーム r 6：

【化 4 2】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

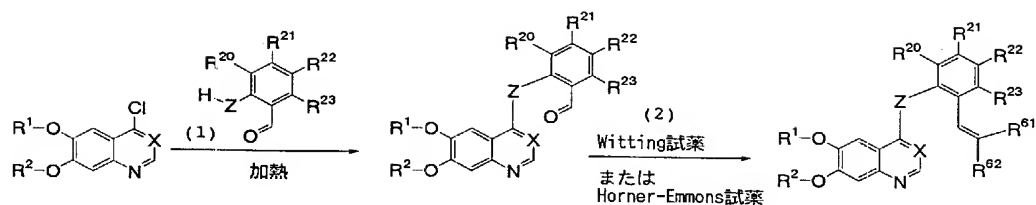
【0390】

用意した4-キノロン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、臭素化剤（例えば臭化ホスホリル）を作用させる（上記工程(1)）。次いで、金属塩基（例えばn-ブチリチウム）を用いてブロム部位を極性転換して、発生したアニオンと酸クロリドを反応させる（上記工程(2)）ことにより、目的とする化合物を製造することができる。

【0391】

スキーム r 7：

【化 4 3】



【上記スキーム中、 R^{61} および R^{62} は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C 1－4 アルキル基、C 1－4 アルコキシ基、C 1－4 アルコキシカルボニル基、またはフェニル基を表し、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

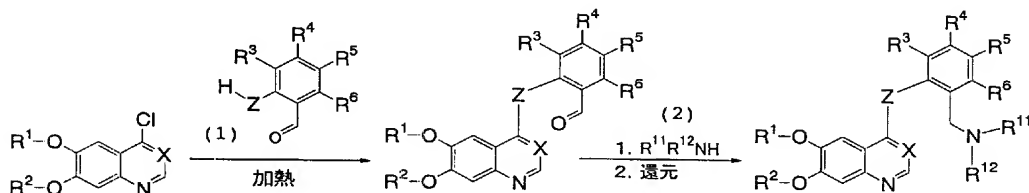
【0392】

4－クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o －ジクロロベンゼン）中または無溶媒中、例えば $120 \sim 180^\circ\text{C}$ 下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作作用させ（上記工程 (1)）、次いで、Witting 試薬または Horner-Emmons 試薬（これら試薬の例としては例えばリンイリドが挙げられる）と反応させる（上記工程 (2)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0393】

スキーム r 8：

【化 4 4】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

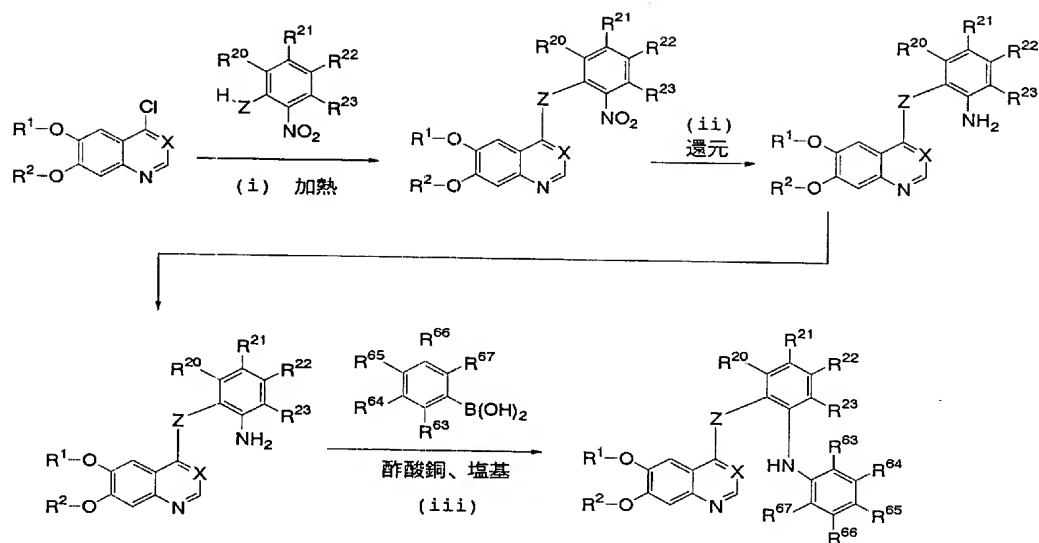
【0394】

4－クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o －ジクロロベンゼン）中または無溶媒中、例えば $120 \sim 180^\circ\text{C}$ 下、オルトヒドロキシベンズアルデヒド誘導体または相当するオルトアミノベンズアルデヒド誘導体を作作用させて（上記工程 (1)）、次いで、アミン ($R^{11}R^{12}\text{NH}$) と反応させ、イミン形成後に還元する（上記工程 (2)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0395】

スキーム r 9：

【化 4 5】



【上記スキーム中、R⁶³～R⁶⁷は、同一または異なってもよく、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、またはC₁～4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

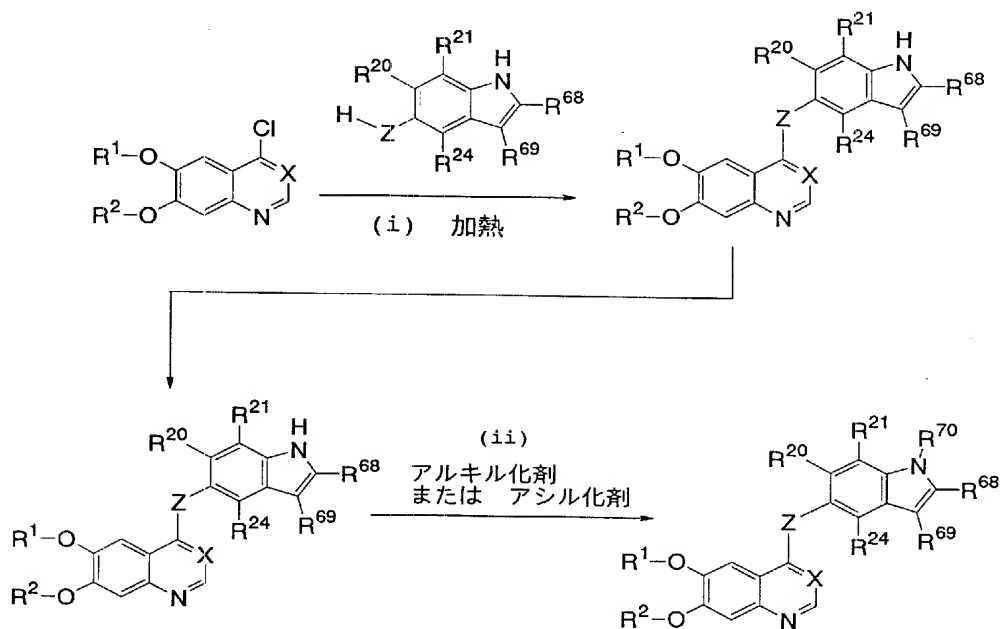
【0396】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、オルトニトロフェノール誘導体または相当するオルトニトロアニリン誘導体を作用させ（上記工程(i)）、次いで、ニトロ基を還元し（上記工程(ii)）、フェニルボロン酸誘導体と反応させる（上記工程(iii)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0397】

スキームr10:

【化 4 6】



【上記スキーム中、R⁶⁸～R⁷⁰は、同一または異なってもよく、水素原子、ハ

ロゲン原子、C₁—2アルキルカルボニル、C₁—2アルコシカルボニル基またはC₁—4アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

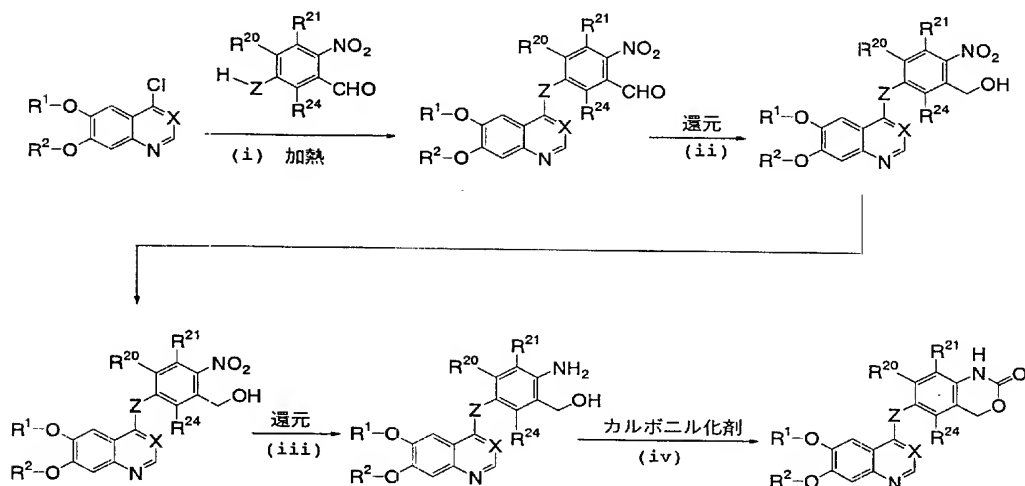
【0398】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、5-ヒドロキシインドール誘導体または相当する5-アミノインドール誘導体を作用させ（上記工程(i)）、次いでそのアミノ基を、アルキル化剤（例えばヨウ化メチル）を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤（例えば塩化アセチル）を用いてアシル化することにより（上記工程(ii)）、目的とする化合物を合成することができる。

【0399】

スキームr11:

【化47】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

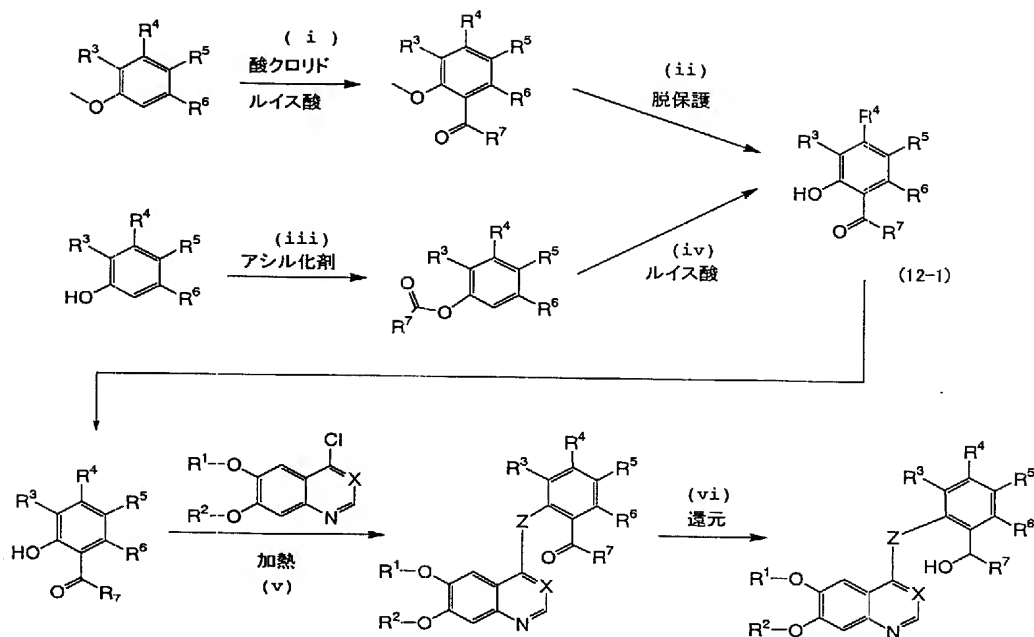
【0400】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、3-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒド誘導体または相当する5-アミノ-2-ニトロベンズアルデヒド誘導体を作用させ（上記工程(i)）、次いでそのホルミル基を還元する（上記工程(ii)）。次に、得られた化合物のニトロ基を還元して（上記工程(iii)）、そこにカルボニル化剤（例えばトリホスゲン）を作用させる（上記工程(iv)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

【0401】

スキームr12:

【化 4 8】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0402】

アニソール誘導体を、ルイス酸存在下酸クロリドと作用させ（上記工程(i)）、そのメトキシ基を脱保護することによって（上記工程(ii)）、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

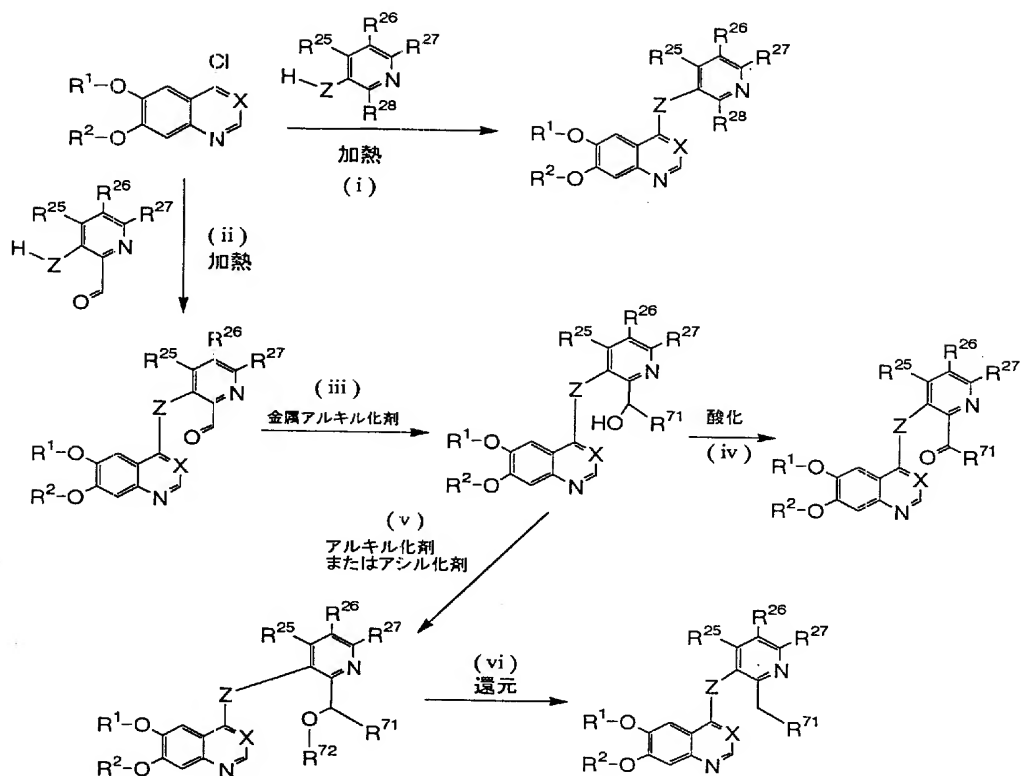
あるいは、フェノール誘導体を、アシル化剤（例えば塩化アセチル、無水酢酸）を用いてアシル化し（上記工程(iii)）、次いでこれをルイス酸（例えばスカンジウムトリフルオロメタンスルホネート）を作用させることによって（上記工程(iv)）、上記の式(12-1)の化合物が得られる。

次いで、この式(12-1)の化合物を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させることにより（上記工程(v)）、目的とする化合物（例えば化合物r76等）を合成することができる。

さらに得られた化合物のアシル基を還元することによって（上記工程(vi)）、目的とする化合物（例えば化合物r165）を合成することもできる。

【0403】

スキームr13:



【上記スキーム中、 $R^{25} \sim R^{27}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C1-6$ アルキル基、 $C1-8$ アルコキシ基、 $C1-4$ アルキルカルボニル基、 $C1-4$ アルキルチオ基、またはフェニルカルボニル基を表し、 R^{25} と R^{26} 、および R^{26} と R^{27} はそれぞれ、それらが結合している炭素原子と一緒になって飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基を形成してもよく、

R^{28} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $C1-6$ アルキル基、 $C1-8$ アルコキシ基、 $C1-4$ アルキルカルボニル基、 $C2-6$ アルケニル基、 $C2-6$ アルキニル基、飽和もしくは不飽和の 3～8 員の炭素環式基オキシ基、飽和もしくは不飽和の 6 員の炭素環式基カルボニル基または複素環式基カルボニル基、または、飽和または不飽和の 3～8 員の炭素環式基または複素環式基を表し、

R^{71} は、メチル、エチル、フェニル、または 2-ピリジルを表し、

R^{72} は、水素原子、またはメチルカルボニルを表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0404】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、3-ヒドロキシピリジン誘導体または相当する 3-アミノピリジン誘導体を、例えば $120 \sim 180^\circ\text{C}$ 下、作用させる（上記工程 (i)）ことにより、目的とする化合物を合成することができる。

あるいは、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば $120 \sim 180^\circ\text{C}$ 下、3-ヒドロキシー-2-ピリジんカルボアルデヒド誘導体または相当する 3-アミノ-2-ピリジんカルボアルデヒド誘導体を作用させ（上記工程 (ii)）、次いでアルキル化剤（例えばメチルマグネシウムブロミド）を反応させる（上記工程 (iii)）。

次に、得られたアルコール性化合物を酸化（例えば酸化剤として二酸化マンガンを用いる）する（上記工程 (iv)）ことにより、目的とする化合物（例えば化合物 $r117$ ）を合

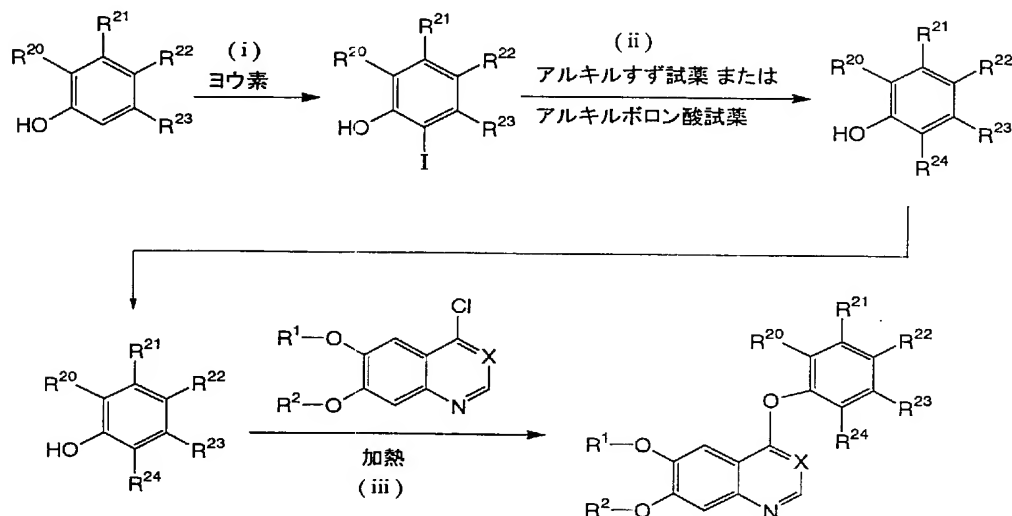
成することができる。

あるいは、得られたアルコール性化合物の水酸基を、アルキル化剤（例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル）を用いてアルキル化するか、またはアシル化剤（例えば塩化アセチル、無水酢酸）を用いてアシル化することにより（上記工程(v)）、別の目的とする化合物（例えば化合物 r 2 1 8 等）を合成することができる。さらに、この化合物を還元（例えば還元剤として水素ガス／水酸化パラジウムを用いる）することにより（上記工程(vi)）、さらに別の目的とする化合物（例えば化合物 r 2 1 4 等）を合成することができる。

【0405】

スキーム r 1 4 :

【化50】



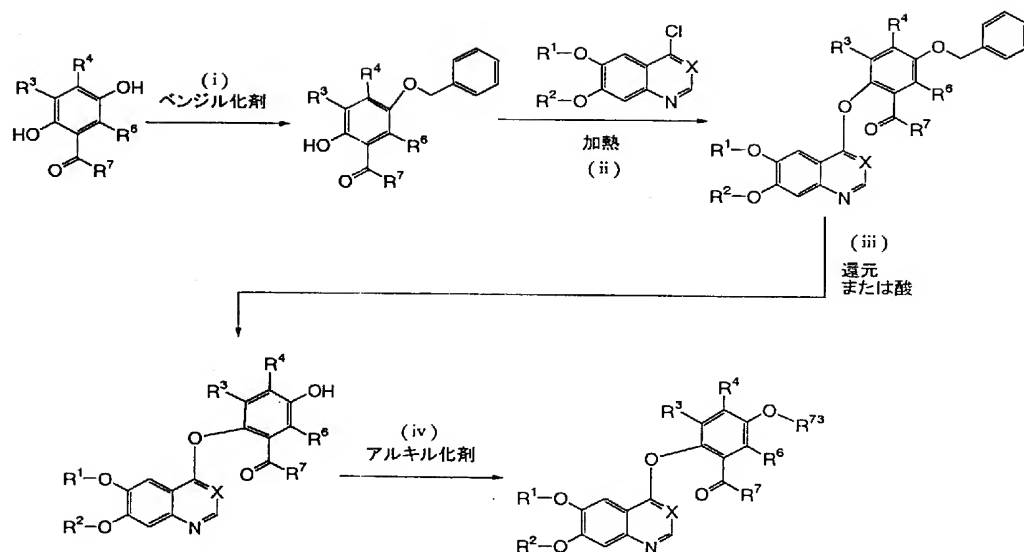
【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0406】

フェノール誘導体をヨウ素と作用させ（上記工程(i)）、次いでそのアリルヨウ素を適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ-*n*-ブチル-（2-ピリジル）-スズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させる（上記工程(ii)）。これにより得られたフェノール誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0407】

スキーム r 1 5 :



【上記スキーム中、 R^{73} は、水素原子、または、フェニル基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

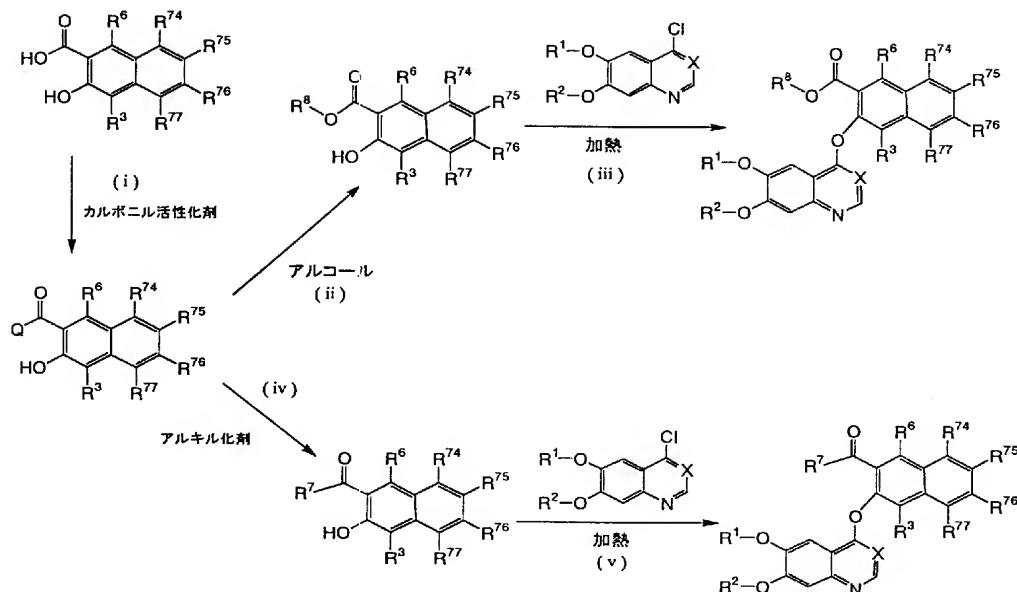
【0408】

2、5-ジヒドロキシフェニルケトン誘導体を、ベンジル化剤（例えばベンジルブロミド）と作用させ（上記工程(i)）、得られたモノフェノール誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、反応させる（上記工程(ii)）。次いで、得られた化合物のベンジル基を適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）または還元により脱保護する（上記工程(iii)）。得られた化合物のフェノール性水酸基をアルキル化剤（例えばヨウ化エチル）を用いてアルキル化する（上記工程(iv)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0409】

スキーム r 16 :

【化 5 2】



【上記スキーム中、 $R^{74} \sim R^{77}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または、 C_{1-4} アルキル基を表し、 Q は例えば塩素； N ， O —ジメチルヒドロキシアミンを表し、それ以外の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0410】

このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

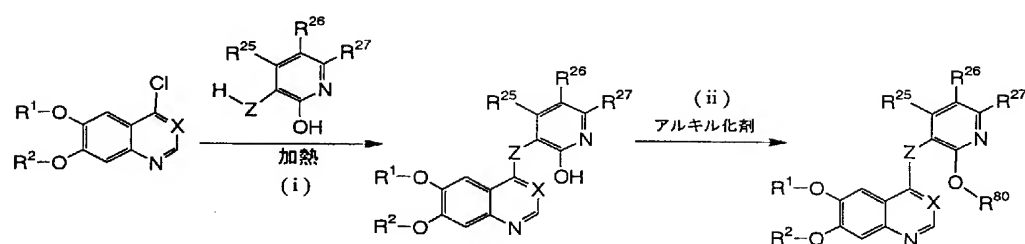
(I) ヒドロキシナフタレンカルボン酸誘導体を、適当なカルボニル活性化剤（例えば塩化チオニル）と作用させ（上記工程(i)）、得られた活性型カルボン酸誘導体をアルコールと反応させる（上記工程(ii)）ことによってエステル誘導体を得る。次いでこのエステル誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば $120 \sim 180^\circ C$ 下、反応させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

(II) 上記工程(i)により得られた活性型カルボン酸誘導体を、アルキル化剤（例えば臭化メチルマグネシウム）と反応させる（上記工程(iv)）ことによってケトン誘導体を得る。次いでこのケトン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えば o -ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば $120 \sim 180^\circ C$ 下、反応させる（上記工程(v)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0411】

スキーム r 17：

【化 5 3】



【上記スキーム中、 R^{80} は、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

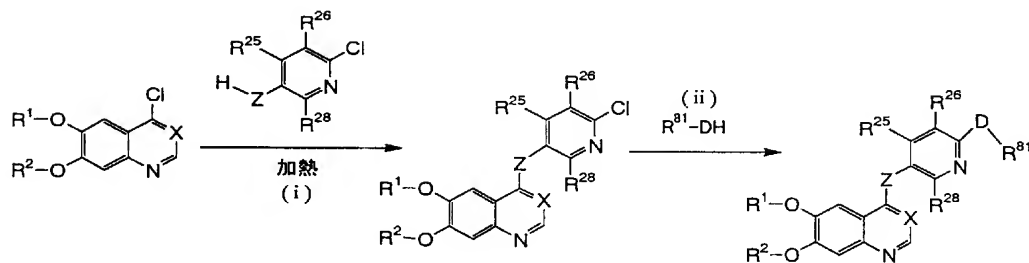
【0412】

2-ヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させ（上記工程(i)）、得られた化合物を、アルキル化剤（例えばヨウ化エチル）を用いてアルキル化する（上記工程(ii)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0413】

スキームr18:

【化54】



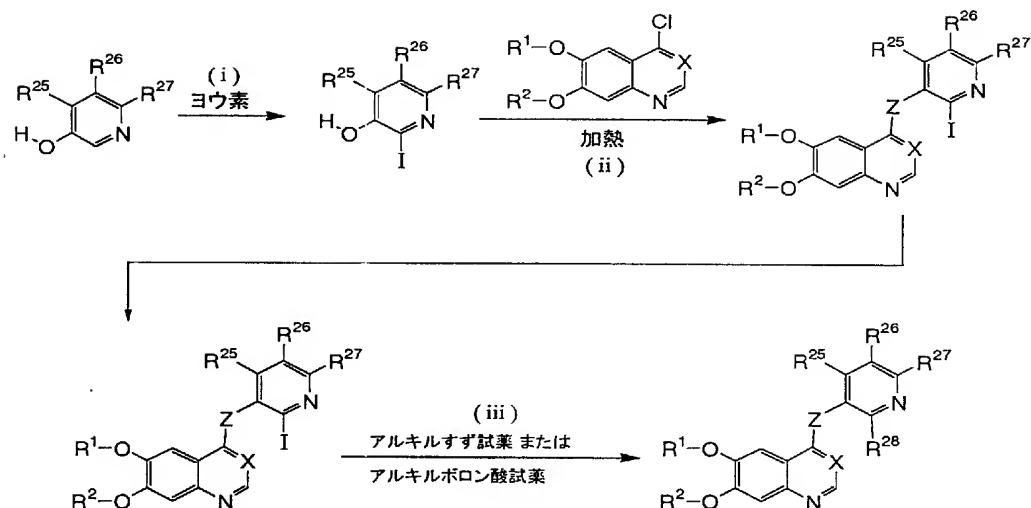
【上記スキーム中、 R^{81} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基を表し、Dは、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0414】

2-クロロピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させ（上記工程(i)）、得られた化合物を求核試薬（例えばメタノール）と作用させる（上記工程(ii)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0415】

スキームr19:



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

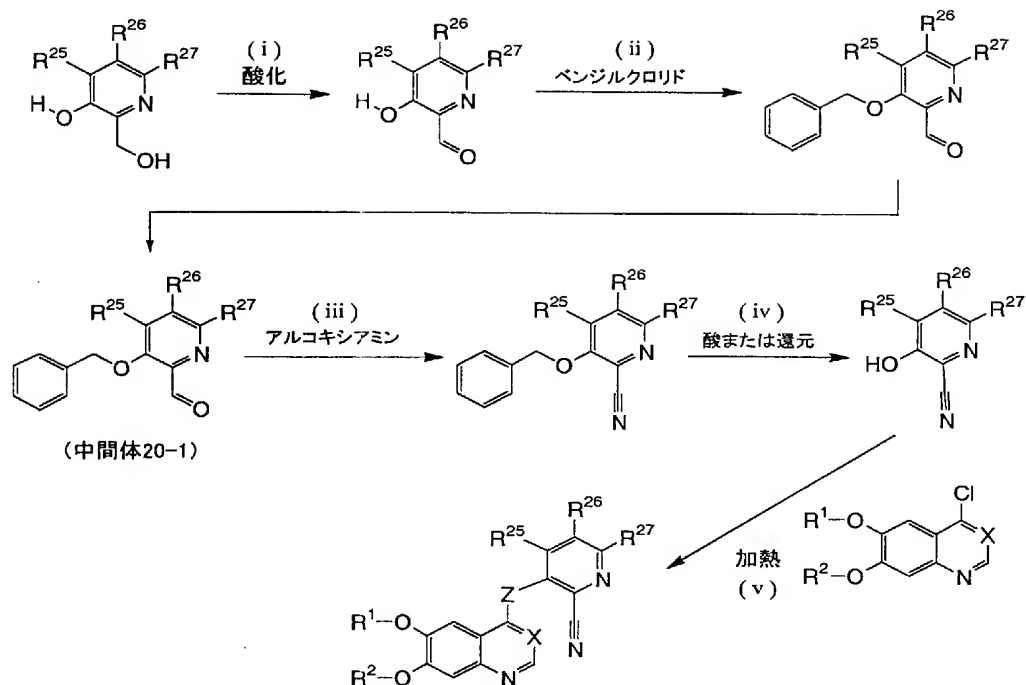
【0416】

3-ヒドロキシピリジン誘導体を、適当な溶媒（例えばメタノール）中、ヨウ素と作用させ（上記工程(i)）、得られた2-ヨードピリジン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(ii)）。次いで、得られた化合物を適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ-n-ブチルー（2-ピリジル）ースズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0417】

スキーム r 20 :

【化 5 6】



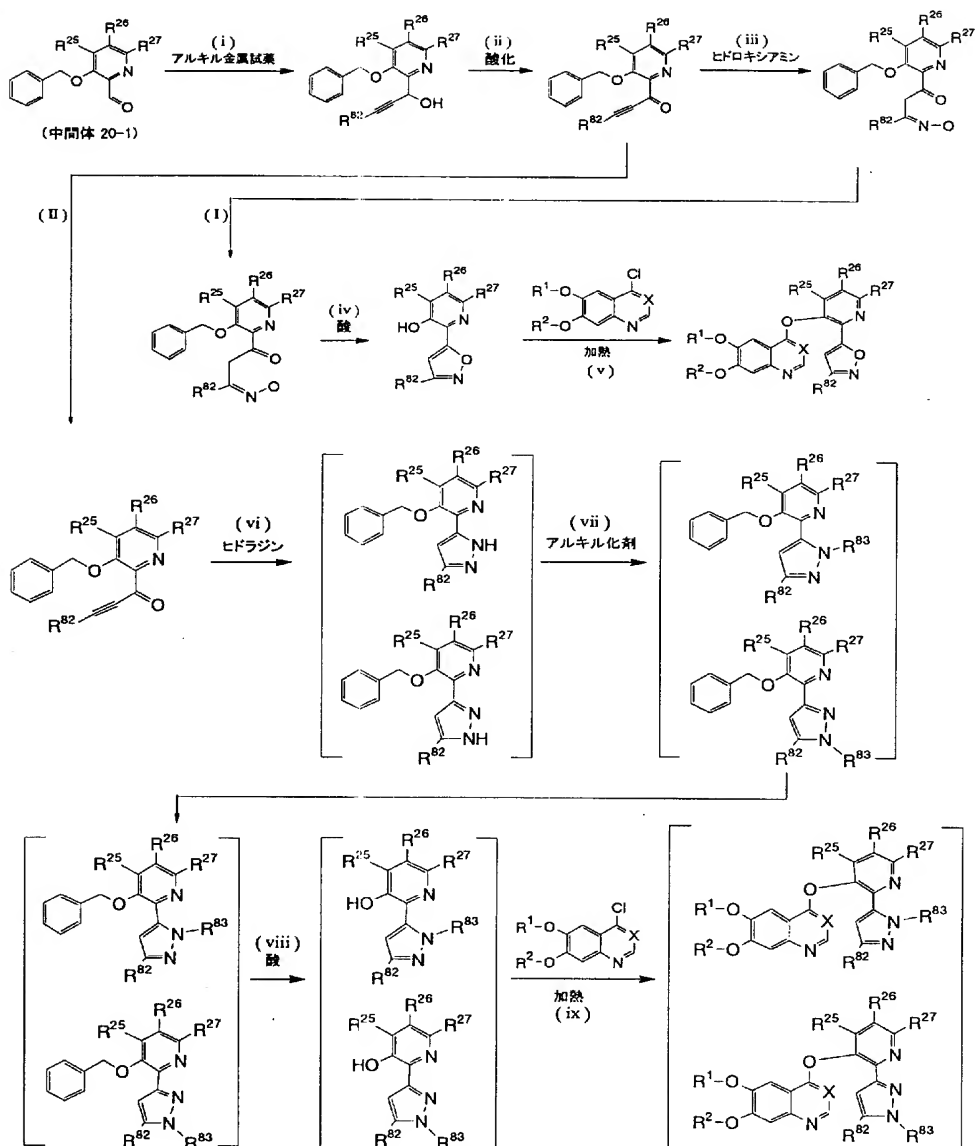
【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0418】

上記出発原料を、適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン）と作用させ（上記工程(i)）、次いで、得られた化合物に残ったヒドロキシ基を、適当なベンジル化剤（例えば塩化ベンジル）と作用させる（上記工程(ii)）ことによって、中間体20-1を得ることができる。次に、中間体20-1をアルコキシアミンと作用させる（上記工程(iii)）ことにより、対応するシアノピリジン誘導体を得ることができる。得られたシアノピリジン誘導体を、適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）、または適当な還元剤（例えば水素ガス／水酸化パラジウム）を用いて脱保護する（上記工程(iv)）。得られたヒドロキシピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(v)）ことにより目的とする化合物を得ることができる。

【0419】

スキームr 21:



【上記スキーム中、 R^{82} および R^{83} は、水酸基；シアノ基；ハロゲン原子；C 1－4 アルコキシ基；フェニルオキシ基；C 1－4 アルキルカルボニル基；C 1－4 アルキル基もしくは C 1－4 アルキルカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基；C 1－4 アルキル基により置換されていてもよいアミノカルボニル基；または水酸基もしくは、ハロゲン原子により置換されていてもよい C 1－4 アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0 4 2 0】

このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の 2 通りの経路により合成することができる：

(I) スキーム r 20 に従って得られた中間体 20－1 を、アルキン金属試薬（例えば 1－プロピニルマグネシウムブロミド）と作用させ（上記工程 (i)）、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤（例えばベンジル基）で酸化する（上記工程 (ii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドロキシアミンと作用させ（上記工程 (iii)）、得られた化合物に適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）を作用させる（上記工程 (iv)）ことによって、3－ヒドロキシ－

2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を得ることができる。得られた3-ヒドロキシ-2-イソオキサゾイルピリジン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

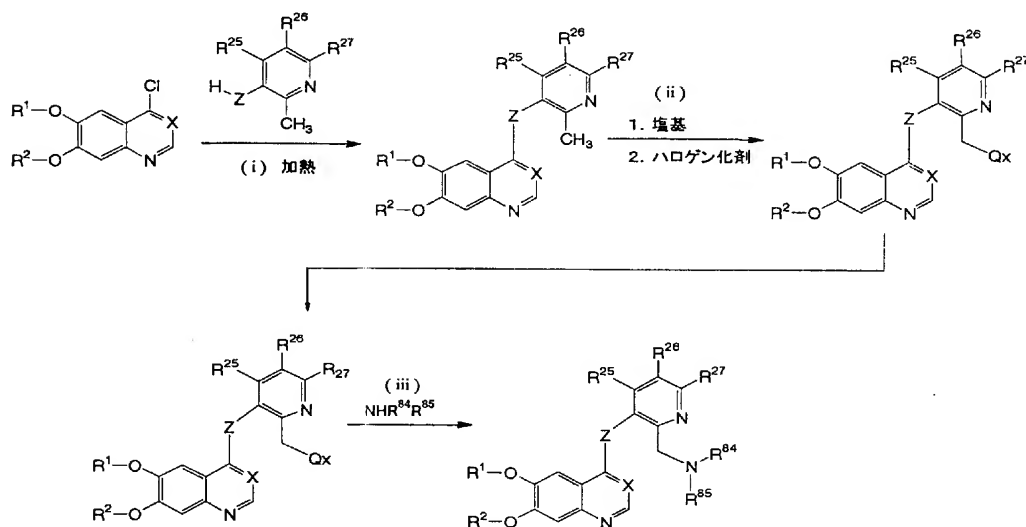
【0421】

(II) スキームr20に従って得られた中間体20-1を、アルキン金属試薬（例えば1-プロピニルマグネシウムブロミド）と作用させ（上記工程(i)）、次いで得られた化合物のヒドロキシ基を適当な酸化剤（例えばベンジル基）で酸化する（上記工程(ii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体をヒドラジンと作用させ（上記工程(vi)）、得られた化合物にアルキル化剤（例えばヨウ化メチル）を作用させる（上記工程(vii)）ことによって、N-アルキルピラゾール誘導体を得ることができる。得られたN-アルキルピラゾール誘導体に適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）を作用させて（上記工程(viii)）、3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3-ヒドロキシピリジン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(ix)）ことにより目的とする化合物を得ることができる。

【0422】

スキームr22:

【化58】



【上記スキーム中、Qxは、ハロゲン原子、好ましくは塩素原子または臭素原子を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

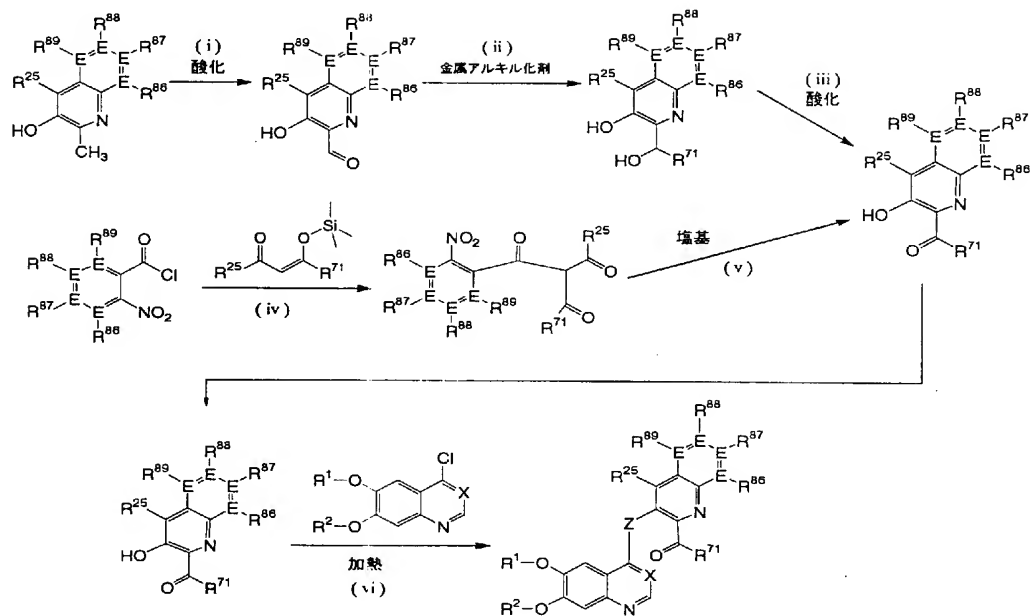
【0423】

3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(i)）ことによって、キノリン誘導体を得ることができる。得られた化合物に対して、適当な塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）を用いてカルバニオンを発生させ、生成したカルバニオンをハロゲン化剤（例えばN-ブロモスクシイミド）と作用させ（上記工程(ii)）、次いでアミンと作用させる（上記工程(iii)）ことにより、目的とする化合物を得ることができる。

【0424】

スキーム r 2 3 :

【化 5 9】



【上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、

R 8 6 ~ R 8 9 は、水素原子、ハロゲン原子、またはC 1 - 4 アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0 4 2 5】

このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

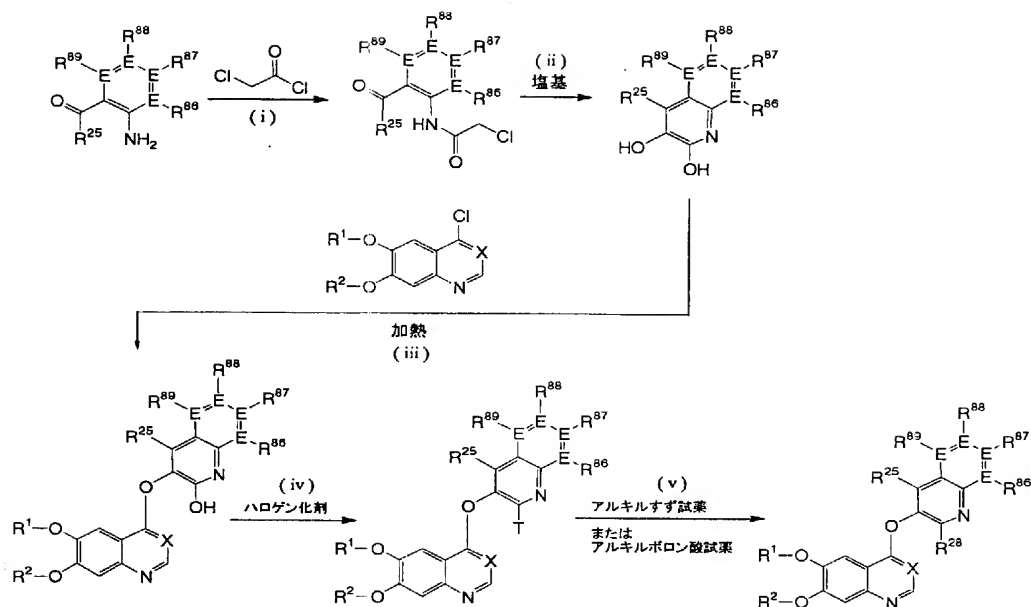
(I) 3-ヒドロキシ-2-メチルキノリン誘導体を、適当な酸化剤（例えば二酸化ゼレン）と作用させ（上記工程(i)）、生成したアルデヒド誘導体を金属アルキル化剤（例えばメチルマグネシウムブロミド）と作用させる（上記工程(ii)）。次いで、得られたアルコール性化合物を、適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン）を用いて酸化する（上記工程(iii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体を4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる（上記工程(vi)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0 4 2 6】

(II) 酸クロリド誘導体を、シリルエノールエーテル（例えば4-トリメチルシリルオキシペンタ-3-エン-2-オン）と作用させ（上記工程(iv)）、次いで得られたケトン誘導体に適当な塩基（例えば水酸化カリウム水溶液）を作用させる（上記工程(v)）ことによって3-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた3-ヒドロキシキノリン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120~180℃下、作用させる（上記工程(vi)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0 4 2 7】

スキーム r 2 4 :



【上記スキーム中、E は、その少なくともいずれか 1 つが異種原子で（例えば窒素原子）あって他の E が炭素原子であるか、または E の全てが炭素原子であり、

T は、ハロゲン原子、好ましくは臭素原子を表し、かつ、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

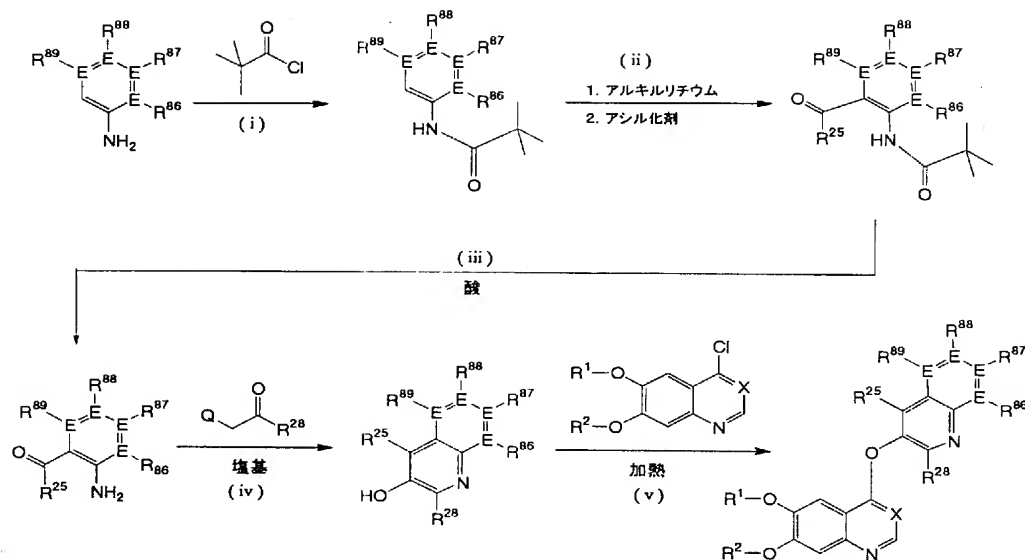
【0428】

アニリン誘導体を、クロロアセチルクロリドと作用させ（上記工程(i)）、次いで得られたアミド誘導体に適当な塩基（例えば水酸化カリウム水溶液）を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、2、3-ジヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2、3-ジヒドロキシキノリン誘導体に、4-クロロキノリン誘導体または相当するキノロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(iii)）ことによって、2-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ヒドロキシキノリン誘導体を適当なハロゲン化剤（例えばテトラブチルアンモニウムブロミド）を作用させる（上記工程(iv)）ことによって、2-ハロキノリン誘導体を得ることができる。得られた2-ハロキノリン誘導体を適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ-n-ブチル（2-ピリジル）ースズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0429】

スキーム r 25 :

【化 6 1】



【上記スキーム中、Eは少なくともいずれか1つが窒素原子等の異種原子であって他のEが炭素原子であるか、またはEの全てが炭素原子であり、かつ、スキーム中の他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

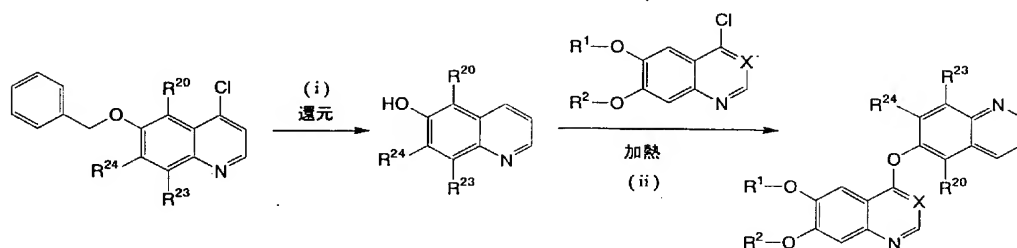
【0430】

アニリン誘導体を、ピバロイルクロリドと作用させて（上記工程(i)）、アミド誘導体を得る。次いで得られたアミド誘導体に適当なアルキルリチウム（例えばn-ブチルリチウム）を作用させ、生じたアニオンにアシル化剤（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）を作用させた後（上記工程(ii)）、そのピバロイル基を適当な酸（例えば塩酸）を用いて脱保護する（上記工程(iii)）。これにより、o-アシルアニリン誘導体を得ることができる。得られたo-アシルアニリン誘導体に、メチルケトン誘導体を作用させ（上記工程(iv)）、次いで生成した3-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0431】

スキーム r 26:

【化 6 2】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

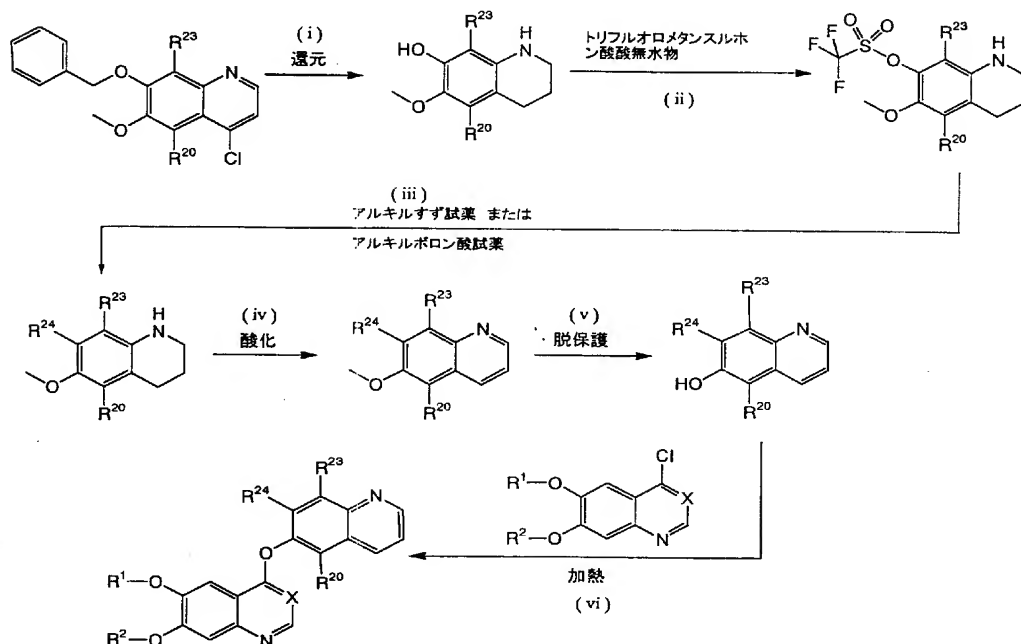
【0432】

6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体を、適当な還元剤（例えば水素ガス／水酸化パラジウム）と作用させ（上記工程(i)）、得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(ii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0433】

スキームr 27:

【化63】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

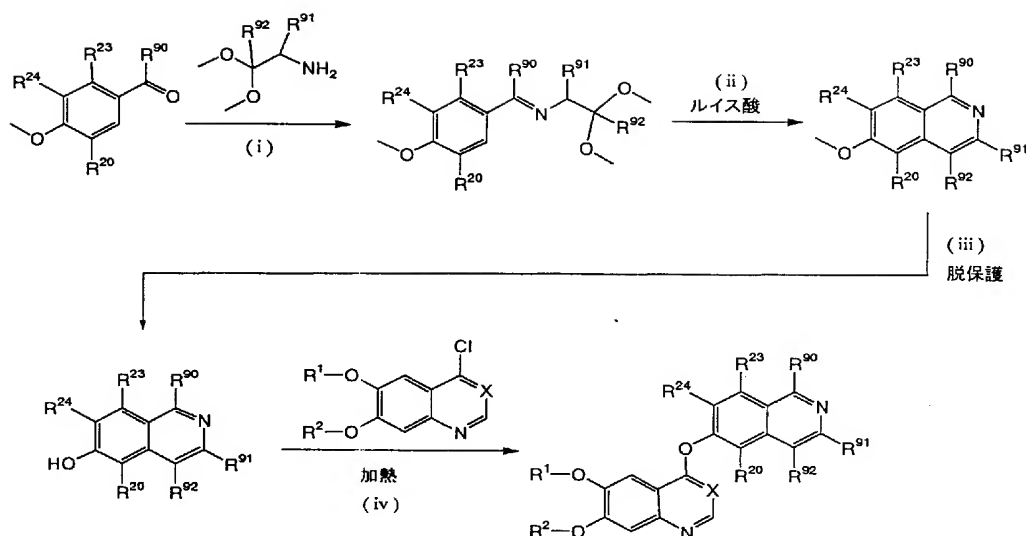
【0434】

7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体を、適当な還元剤（例えば水素ガス／水酸化パラジウム）と作用させ（上記工程(i)）、次いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ-n-ブチル（2-ピリジル）ースズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させ（上記工程(iii)）、得られた化合物を適当な酸化剤（例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー1,4-ベンゾキノン）と作用させる（上記工程(iv)）ことによってキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られたキノリン誘導体に、適当な試薬（例えば三臭化ホウ素）を作用させる（上記工程(v)）ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(vi)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0435】

スキームr 28:

【化 6 4】



【上記スキーム中、 $R^{90} \sim R^{92}$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C 1－2 アルキルカルボニル、C 1－2 アルコシカルボニル基または C 1－4 アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

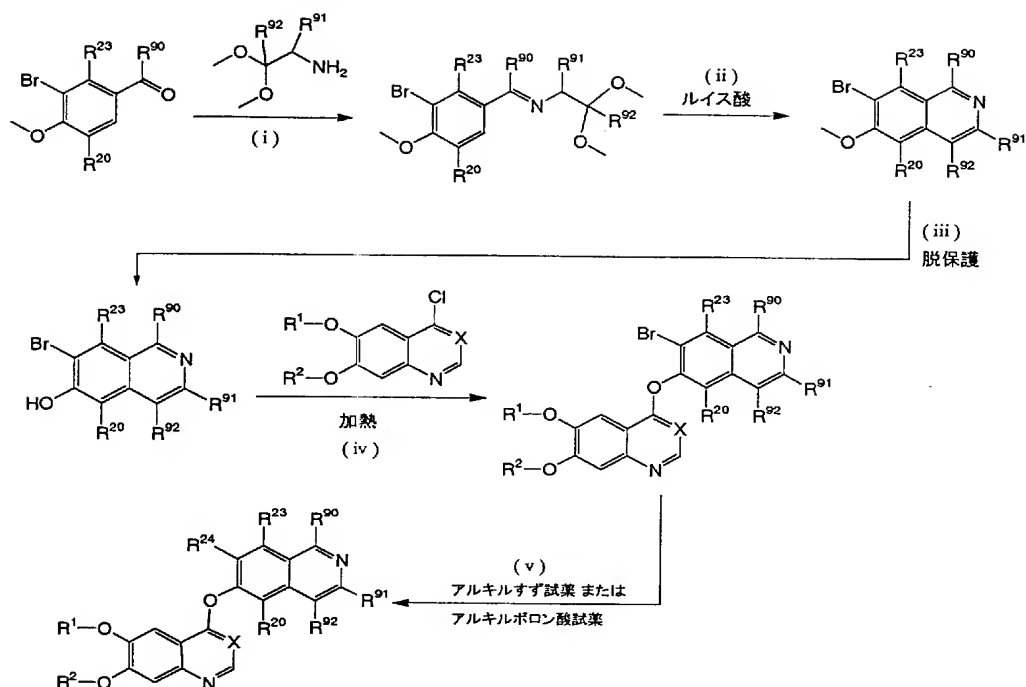
【0 4 3 6】

4－メトキシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ（上記工程 (i)）、得られたイミン誘導体に適当なルイス酸（例えば四塩化チタン）を作用させる（上記工程 (ii)）ことによって、6－メトキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6－メトキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬（例えば三臭化ホウ素）を作用させる（上記工程 (iii)）ことにより、6－ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6－ヒドロキシキノリン誘導体を、4－クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo－ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程 (iv)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0 4 3 7】

スキーム r 2 9 :

【化 6 5】



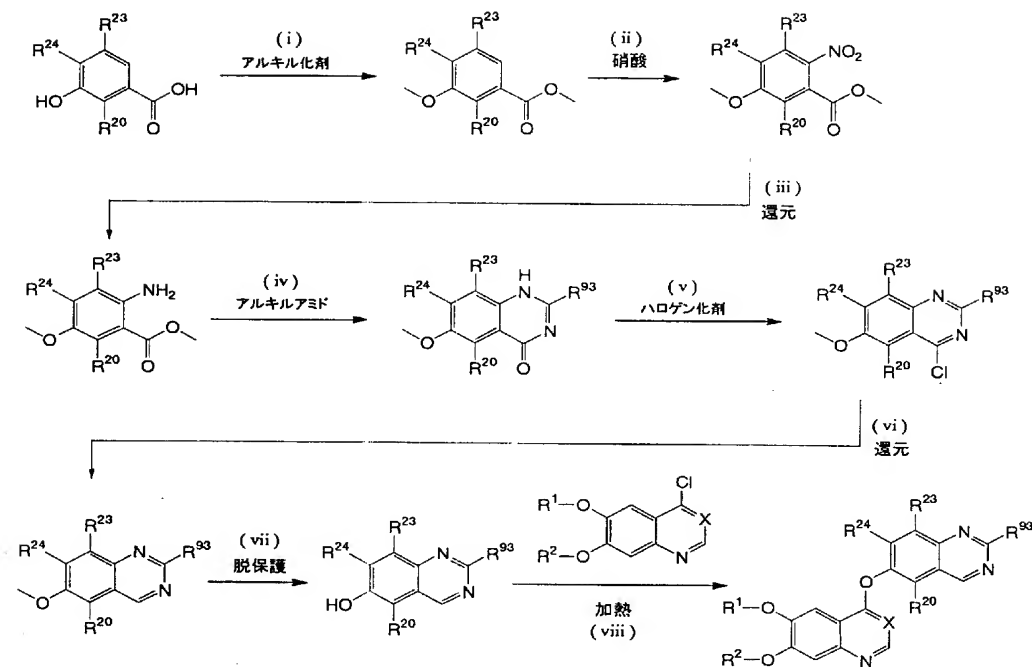
【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド誘導体を、ジメトキシアルキルアミン誘導体と作用させ（上記工程(i)）、次いで得られたイミン誘導体に適当なルイス酸（例えば四塩化チタン）を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、6-メトキシイソキノリン誘導体を得ることができる。得られた6-メトキシイソキノリン誘導体を、適当な試薬（例えば三臭化ホウ素）を作用させる（上記工程(iii)）ことによって、6-ヒドロキシイソキノリン誘導体を得ることができる。次いで得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(iv)）。得られた化合物を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アルキルすず試薬（例えばトリ-n-ブチル-（2-ピリジル）ースズ）またはアルキルボロン酸試薬（例えば3-ピリジルボロン酸）と反応させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0438】

スキーム r 30：

【化 6 6】



【上記スキーム中、R⁹³は、水素原子、ハロゲン原子、C 1－2 アルキルカルボニル、C 1－2 アルコキシカルボニル基またはC 1－4 アルキル基を表し、他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

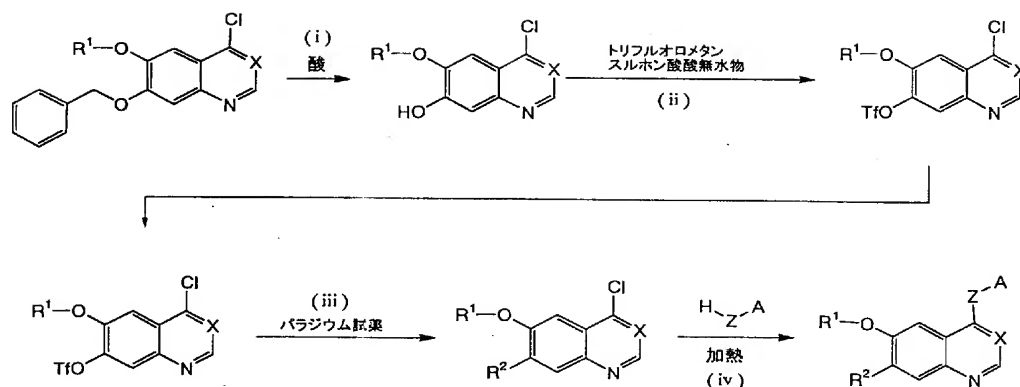
【0 4 3 9】

3－ヒドロキシ安息香酸誘導体にアルキル化剤（例えばヨウ化メチル）を作用させる（上記工程(i)）ことによって、3－アルコキシ安息香酸アルキル誘導体を得ることができる。得られた3－アルコキシ安息香酸アルキル誘導体に、適当な酸（例えば酢酸）存在下硝酸を作用させ（上記工程(ii)）、次いで生成したニトロ基を適当な還元剤（例えば水素ガス／水酸化パラジウム）を用いて還元する（上記工程(iii)）ことによって、アニリン誘導体を得ることができる。得られたアニリン誘導体のアミノ基に対して、アルキルアミドを作用させ（上記工程(iv)）、ついで適当なハロゲン化剤（例えばオキシ塩化リン）を作用させる（上記工程(v)）ことによって、4－クロロキナゾリン誘導体を得ることができる。次に、得られた4－クロロキナゾリン誘導体に適当な還元剤（例えば水素ガス／水酸化パラジウム）を用いて還元し（上記工程(vi)）、次いで適当な試薬（例えば三臭化ホウ素）を作用させる（上記工程(vii)）ことによって、6－ヒドロキシキナゾリン誘導体を得ることができる。得られた6－ヒドロキシキナゾリン誘導体を4－クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo－ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(viii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0 4 4 0】

スキーム r 3 1：

【化 6 7】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

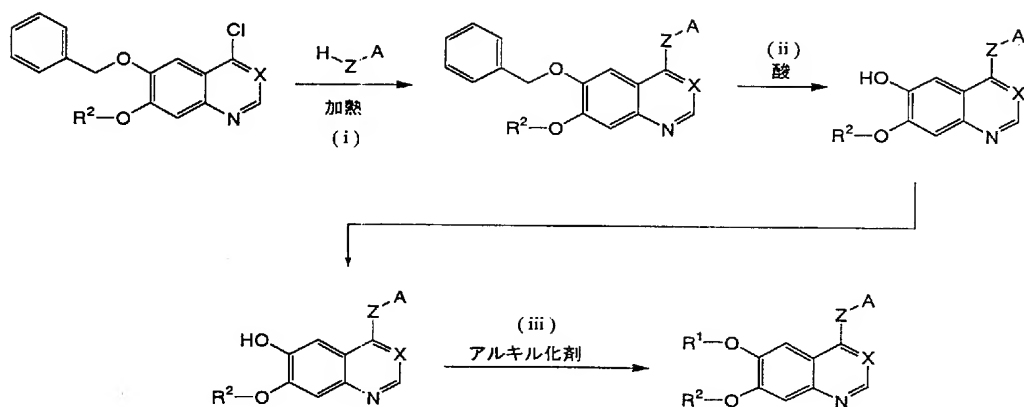
【0 4 4 1】

7-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体を、適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）と作用させ（上記工程(i)）、次いで生じたアルコールにトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、トリフルオロメタンスルホネート誘導体を得ることができる。得られたトリフルオロメタンスルホネート誘導体を、適当な遷移金属触媒（例えばテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム）存在下アミンまたはアルケンと反応させる（上記工程(iii)）。得られた化合物に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる（上記工程(iv)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0 4 4 2】

スキーム r 3 2 :

【化 6 8】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

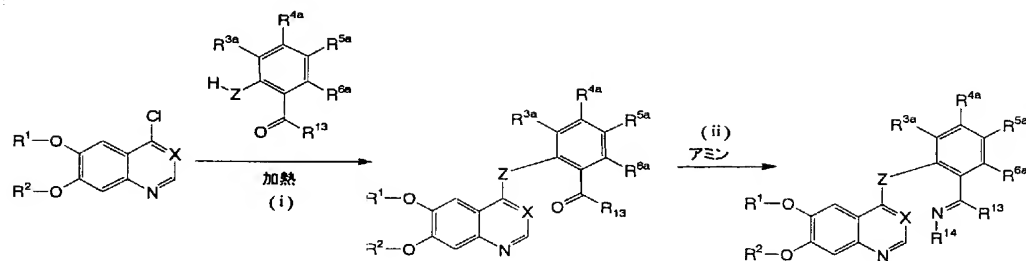
6-ベンジルオキシ-4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させる（上記工程(i)）。次いで、得られた化合物に、適当な酸（例えばメタンスルホン酸／トリフルオロ酢酸）を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、6-ヒドロキシキノリン誘導体

を得ることができる。得られた6-ヒドロキシキノリン誘導体を、アルキル化剤（例えば1-ブロモ-2-クロロエタン）と反応させる（上記工程(iii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0443】

スキーム r 3 3 :

【化69】



【上記スキーム中、R^{3a}～R^{6a}は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁～6アルキル基を表し、

他の各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

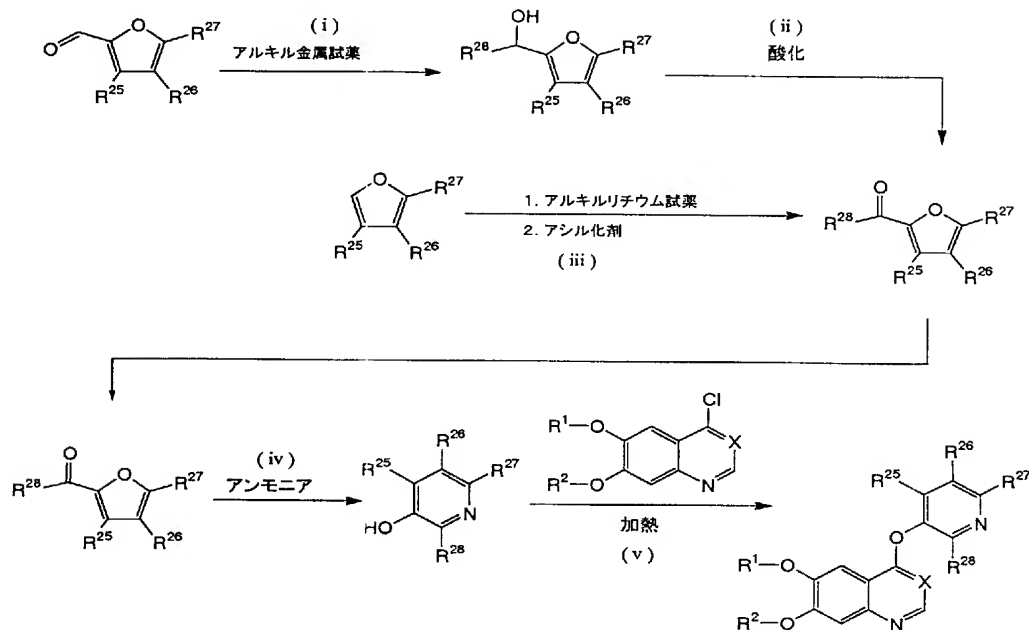
【0444】

4-クロロキノリン誘導体または相当するキノロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、フェノール誘導体または相当するアニリン誘導体を作用させ（上記工程(i)）、次いで得られた化合物にアミン誘導体を作用させる（上記工程(ii)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0445】

スキーム r 3 4 :

【化70】



【上記スキーム中、各置換基は上記において定義された内容と同義である】。

【0446】

このスキームにおいて、目的とする化合物は、下記の2通りの経路により合成することができる：

(I) フルフラール誘導体に対して、アルキル金属試薬（例えばフェニルマグネシウムブロミド）を作用させて（上記工程(i)）、アルコール誘導体を得る。得られたアルコール誘導体を、適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン）で酸化する（上記工程(ii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。次いで、得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる（上記工程(iv)）ことにより3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。さらに、3-ヒドロキシピリジン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0447】

(II) フラン誘導体に対して、アルキルリチウム試薬（例えばn-ブチルリチウム）を作用させ、次いでアシル化剤（例えば塩化ベンゾイル）を作用させる（上記工程(iii)）ことによって、ケトン誘導体を得ることができる。得られたケトン誘導体に対して、アンモニアを作用させる（上記工程(iv)）ことにより3-ヒドロキシピリジン誘導体を得ることができる。次いで得られた3-ヒドロキシピリジン誘導体に対して、4-クロロキノリン誘導体または相当するキナゾロン誘導体に対して、適当な溶媒（例えばo-ジクロロベンゼン）中または無溶媒中において、例えば120～180℃下、作用させる（上記工程(v)）ことによって、目的とする化合物を得ることができる。

【0448】

化合物 r 1： 4-（2-ベンジルフェノキシ）-6,7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（230mg）と、2-ベンジルフェノール（254mg）とをo-ジクロロベンゼン（1ml）に懸濁し、180℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、該酢酸エチル層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を40mg（収率10%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400MHz）： δ 3.90（s, 2H）, 3.96（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 6.31（d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H）, 7.07-7.37（m, 9H）, 7.40（s, 1H）, 7.44（s, 1H）, 8.42（d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z）：372（M+1）⁺

【0449】

化合物 r 6： 6,7-ジメトキシ-4-【4-メチル-2-（ピペリジノメチル）フェノキシ】キノリン

2-【（6,7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ】-5-メチルベンズアルデヒド（88.6mg）をメタノール（5ml）に溶解させた後、ピペリジン（250mg）を加えて室温で10分間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム（17.5mg）を加えて室温で20分間攪拌した。該反応液に酢酸エチルと水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、該酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71mg（収率66%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400MHz）： δ 1.25-1.49（m, 6H）, 2.30-2.38（m, 4H）, 2.40（s, 3H）, 3.39（s, 2H）, 4.06（s, 6H）, 6.30（d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H）, 7.01（d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H）, 7.14（dd, $J=1.7\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H）, 7.39（d, $J=$

1. 4 Hz, 1H), 7. 44 (s, 1H), 7. 61 (s, 1H), 8. 44 (d, J = 5. 4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 393 (M+1)⁺

【0450】

化合物 r 7: 6, 7-ジメトキシ-4-{4-メトキシ-2-[(E)-2-フェニル-1-エテニル]フェノキシ}キノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (2. 23 g)、2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド (6. 08 g) および 4-ジメチルアミノピリジン (4. 88 g) をモノクロロベンゼン (40 ml) に懸濁し、130℃にて一晚撹拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のシリカゲルクロマトグラフィーで展開し、2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メトキシベンズアルデヒド (2. 72 g) を得た。

水素化ナトリウム (60% w t / オイル、52 mg) を無水テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃でベンジル フォスフォニックアシッド (114 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (0. 5 ml) を滴下した。0℃にて30分間撹拌した後、2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メトキシベンズアルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (0. 5 ml) を滴下した。反応混合物を室温で1時間撹拌させた後に、水 (1 ml) を滴下して反応を停止させた。酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のシリカゲルクロマトグラフィーで展開し、表題の化合物を100 mg (収率80%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3. 85 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 01 (s, 3H), 6. 29 (d, J = 5. 4 Hz, 1H), 6. 84 (dd, J = 3. 2 Hz, 9. 0 Hz, 1H), 7. 01 (d, J = 8. 8 Hz, 1H), 7. 06 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 7. 11-7. 28 (m, 7H), 7. 43 (s, 1H), 7. 61 (s, 1H), 8. 38 (d, J = 5. 4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 (M+1)⁺

【0451】

化合物 r 9: 1-{2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メチルフェニル}-1-プロパノール

アルゴン雰囲気下、2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メチルベンズアルデヒド (中間体 r 1) (81. 6 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させた後、-78℃に冷却した。これに0. 96 M 臭化エチルマグネシウム、テトラヒドロフラン溶液 (0. 4 ml) を滴下して-78℃で30分間撹拌した。該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を41 mg (収率46%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0. 92 (t, J = 7. 3 Hz, 3H), 1. 80 (m, 2H), 2. 42 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 75 (t, J = 6. 3 Hz, 1H), 6. 24 (d, J = 5. 4 Hz, 1H), 6. 95 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 14 (dd, J = 2. 2 Hz, 8. 0 Hz, 1H), 7. 32 (s, 1H), 7. 53 (s, 1H), 7. 54 (d, J = 1. 9 Hz, 1H), 8. 13 (d, J = 5. 4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 354 (M+1)⁺

【0452】

化合物 r 14: N-[2-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-5-メ

チルフェニル 1-N-フェニルアミン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチル-2-ニトロフェノキシ)キノリン (480 mg) をトリエチルアミン / N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml / 10 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (1.2 g) を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-アミノ-4-メチルフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリンを 240 mg (収率 55%) 得た。

4-(2-アミノ-4-メチルフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン (52 mg) をトリエチルアミン / N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml / 2.5 ml) に溶解し、フェニルボロン酸 (100 mg)、酢酸銅 (250 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 50 mg (収率 76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.35 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 387 (M+1)⁺

【0453】

化合物 r 20: 6, 7-ジメトキシ-4-[(1-メチル-5-インドリル)オキシ]キノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1 g) と 5-ヒドロキシインドール (1.19 g) の混合物を 150℃にて 1.5 時間攪拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6, 7-ジメトキシ-4-[(1H-5-インドリル)オキシ]キノリンを 898 mg (収率 63%) 得た。

6, 7-ジメトキシ-4-[(1H-5-インドリル)オキシ]キノリン (50 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (7 mg) を加え、氷冷下 30 分間攪拌した。該反応液にヨウ化メチル (0.0107 ml) を加え、氷冷下更に 1 時間攪拌した。さらにこの反応液に水を加えて、これを、酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 32 mg (収率 62%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.6、7 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 334 (M⁺)

【0454】

化合物 r 23: 6-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-1, 4-ジヒドロ

－2 H－3、1－ベンゾオキサジン－2－オン

4－クロロ－6，7－ジメトキシキノリン（200 mg）、5－ヒドロキシ－2－ニトロベンズアルデヒド（299 mg）をクロロベンゼン（2 ml）に懸濁し、8時間加熱還流した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、3－[(6，7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－6－ニトロベンズアルデヒドを210 mg（収率66%）得た。

3－[(6，7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－6－ニトロベンズアルデヒド（201 mg）をクロロホルム／メタノール（5 ml／10 ml）に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム（127 mg）を加えた。室温にて1時間攪拌した後、該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣を酢酸エチル／N，N－ジメチルホルムアミド（5 ml／5 ml）に溶解し、トリエチルアミン（4 ml）、20%水酸化パラジウム（0.9 g）を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、{2－アミノ－5－[(6，7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]フェニル}メタノール、118 mgを収率64%（2ステップ）で得た。

{2－アミノ－5－[(6，7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]フェニル}メタノール（63 mg）を加熱したトリエチルアミン／トルエン（1.2 ml／6 ml）に溶解し、トリホスゲン（98 mg）を加え、2分間加熱還流した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これをクロロホルムで抽出した。次いで、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24 mg（収率39%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，500 MHz）： δ 4.06（s，3H），4.09（s，3H），5.36（s，2H），6.47（d， $J=5.1\text{ Hz}$ ，1H），7.00（s，1H），7.04（d， $J=8.5\text{ Hz}$ ，1H），7.14（d， $J=8.3\text{ Hz}$ ，1H），7.52（s，1H），7.53（s，1H），8.53（m，1H），9.13（s，1H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：352（ M^+ ）

【0455】

化合物 r 76： {2－[(6，7－ジメトキシ－4－キノリル)オキシ]－4，5－ジメチルフェニル}（フェニル）メタノン塩酸塩

市販の3，4－ジメチルアニソール（409 mg）をニトロメタン（6 ml）に溶解し、過塩素酸リチウム（1.9 g）、ベンゾイルクロリド（843 mg）添加した後、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート（148 mg）を加え室温で3日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これをクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチルからなる溶媒で分離精製し、（4，5－ジメチル－2－メトキシフェニル）（フェニル）メタノンを667 mg（収率93%）得た。

（4，5－ジメチル－2－メトキシフェニル）（フェニル）メタノン（650 mg）をジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（379 mg）を添加し加熱還流下一晩攪拌した。室温に戻し、水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し、得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチルからなる溶媒で分離精製し、(4,5-ジメチル-2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メタノンを得た。ここで得られた(4,5-ジメチル-2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メタノン(40mg)および4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(150mg)をオルトジクロロベンゼン(0.2ml)に加え180℃で2日間加熱した。反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー用いて、ヘキサン-酢酸エチルにより分離精製し、続いて塩酸-メタノール混合溶液を添加し、溶媒を留去し得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させた。得られた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後乾燥し、表題の化合物を9.2mg(収率11%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.65 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.36 (dd, J=7.6Hz, 7.6Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.3Hz, 7.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (dd, J=6.6Hz, 6.6Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 (M-HCl+1) +

【0456】

化合物 r 79: メチル 3-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]ナフタレン-2-カルボキシレート

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(100mg)、メチル 2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸(271mg)、4-ジメチルアミノピリジン(164mg)をo-ジクロロベンゼン(6ml)に懸濁し、150℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を7mg(収率4%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 3.57 (s, 3H), 4.01 (s, 6H), 6.28 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.46-7.61 (m, 5H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 390 (M+1) +

【0457】

化合物 r 115: 4-[(6-メチル-3-ピリジル)オキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(229mg)、3-ヒドロキシ-2-ヨード-6-メチルピリジン(486mg)、4-ジメチルアミノピリジン(390mg)をo-ジクロロベンゼン(5ml)に懸濁し、140℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、アセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を186mg(収率61%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 2.63 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.7Hz, 8.6Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 297 (M+1) +

【0458】

化合物 r 117: 1-{[3-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-6-メチル-2-ピリジル}-1-エタノン

2,6-ルチジン- α 2,3-ジオール(0.75g)をメタノール/塩化メチレン(5ml/15ml)に溶解し、二酸化マンガン(2.78g)を加えて室温にて一晩攪拌

した。反応液をセライトろ過し、減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3－ヒドロキシ－6－メチル－2－ピリジンカルボアルデヒドを642mg（収率87%）得た。

4－クロロ－6，7－ジメトキシキノリン（330mg）、3－ヒドロキシ－6－メチル－2－ピリジンカルボアルデヒド（200mg）、4－ジメチルアミノピリジン（360mg）をo－ジクロロベンゼン（7ml）に懸濁し、150℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後アセトン－クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3－[6，7－ジメトキシ－4－キノリル]オキシ－6－メチル－2－ピリジンカルボアルデヒドを24mg（収率5%）得た。

【0459】

3－[6，7－ジメトキシ－4－キノリル]オキシ－6－メチル－2－ピリジンカルボアルデヒド（24mg）をテトラヒドロフラン（4ml）に溶解し、0℃に冷却した。0.94Mのメチルマグネシウムブロミド／テトラヒドロフラン溶液（0.5ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣を塩化メチレン（4ml）に溶解し、二酸化マンガン（0.7g）を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物、7mgを、収率29%（2ステップ）で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.63（s，3H），2.67（s，3H），4.05（s，3H），4.05（s，3H），6.28（d，J=5.1Hz，1H），7.40（d，J=8.6Hz，1H），7.44（s，1H），7.46（d，J=8.3Hz，1H），7.57（s，1H），8.47（d，J=5.2Hz，1H）

質量分析値（ESI-MS，m/z）：339（M+1）⁺

【0460】

化合物 r 118： 4－（2－アセチル－4－メトキシフェノキシ）－6－メトキシ－7－キノリル 4－モルホリンカルボキシレート

1－{2－[（7－ヒドロキシ－6－メトキシ－4－キノリル）オキシ]－5－メトキシフェニル}－1－エタノン（中間体 r 4）（86mg）、モルホリン－4－カルボニルクロライド（114mg）、炭酸カリウム（175mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（2ml）に懸濁し、室温にて一晩攪拌した。該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を17mg（収率15%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.42（s，3H），3.29（m，4H），3.60（m，4H），3.82（s，3H），3.95（s，3H），6.32（d，J=5.2Hz，1H），7.02－7.09（m，2H），7.36（d，J=2.8Hz，1H），7.54（s，1H），7.87（s，1H），8.43（d，J=5.2Hz，1H）

質量分析値（ESI-MS，m/z）：453（M+1）⁺

【0461】

化合物 r 163： エチル 2－[（6，7－ジメトキシ－4－キノリル）カルボニル]ベンゾエート

6，7－ジメトキシキノロン（0.79g）をクロロベンゼン（7ml）に溶解し、オキシ臭化リン（3.34g）を加え、150℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、該反

応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4－ブromo－6，7－ジメトキシキノリンを429mg（収率42%）得た。

4－ブromo－6，7－ジメトキシキノリン（138mg）をテトラヒドロフラン（6ml）に溶解し、－78℃に冷却した。1.59Mのn－ブチルリチウム／ヘキサン溶液（0.3ml）を加え、－78℃で20分間攪拌した。該反応液に無水フタル酸（250mg）のテトラヒドロフラン（2ml）溶液を加えて、これを室温にて1時間攪拌した。該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記反応で得られた残渣をN，N－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し、炭酸セシウム（100mg）、ヨウ化エチル（0.05ml）を加え、室温にて1時間攪拌した。該反応液に水を加えて、これを酢酸エチルで抽出した。次いで、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下においてそこに含まれる溶媒を留去し、得られた残渣をアセトン－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物、3mgを、収率2%（2ステップ）で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 1.01（t， $J=7.1\text{Hz}$ ，3H），3.98（q， $J=7.1\text{Hz}$ ，2H），4.07（s，3H），4.07（s，3H），7.07（d， $J=4.6\text{Hz}$ ，1H），7.51（s，1H），7.53（dd， $J=1.4\text{Hz}$ ，7.3Hz，1H），7.64（m，1H），7.66（m，1H），8.02（m，1H），8.33（s，1H），8.69（d， $J=4.6\text{Hz}$ ，1H）
質量分析値（ESI－MS， m/z ）：366（ $M+1$ ）⁺

【0462】

化合物 r164： 4－（2－ヨード－4，5－ジメチルフェノキシ）－6，7－ジメトキシキノリン

3，4－ジメチルフェノール（0.68g）、ヨウ素（1.82g）をメタノール／水（10ml／5ml）に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより2－ヨード－4，5－ジメチルフェノールを833mg、収率64%で得た。

2－ヨード－4，5－ジメチルフェノール（447mg）、4－クロロ－6，7－ジメトキシキノリン（466mg）、4－ジメチルアミノピリジン（539mg）をo－ジクロロベンゼン（20ml）に懸濁し、130℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン－クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を452mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.25（s，3H），2.28（s，3H），4.05（s，3H），4.07（s，3H），6.32（d， $J=5.4\text{Hz}$ ，1H），6.97（s，1H），7.44（s，1H），7.61（s，1H），7.68（s，1H），8.48（d， $J=5.1\text{Hz}$ ，1H）

質量分析値（ESI－MS， m/z ）：436（ $M+1$ ）⁺

【0463】

化合物 r175： 1－【5－ベンジルオキシ－2－（6，7－ジメトキシキノリン－4－イルオキシ）－フェニル】－エタノン

2，5－ジヒドロキシアセトフェノン（3.00g）、ベンジルブロマイド（2.48g）、炭酸カリウム（8.16g）をアセトニトリル（30ml）に懸濁し、一晩還流加

熱した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシアセトフェノンを1.88 g、収率39%で得た。

3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシアセトフェノン (1.88 g)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (3.43 g)、4-ジメチルアミノピリジン (1.41 g) をo-ジクロロベンゼン (20 ml) に懸濁し、130℃にて10時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を188 mg、収率6%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 5.06 (s, 2H), 6.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8 Hz, J=3.2 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 6H), 7.45 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 430 (M+1) +

【0464】

化合物 r 178: 1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-エトキシフェニル]-エタノン

1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-5-ヒドロキシフェニル]-エタノン (化合物 r 176) (75 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、これにヨウ化エチル (103 mg)、炭酸カリウム (153 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を50 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.04 (q, J=6.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.2 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 368 (M+1) +

【0465】

化合物 r 193: {1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-4,5-ジメチルフェニル]-エタリデン}-ヒドラジン

1-[2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-4,5-ジメチルフェニル]-1-エタノン (化合物 r 38) (50 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (20 mg)、トリエチルアミン (45 mg) を加え、還流下3時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を36 mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.17 (br s, 2H), 6.38 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 388 (M+N a) +

【0466】

化合物 r 200: 1-(3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ナフタレン-2-イル)-エタノン

3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸 (5 g) にジクロロメタン (304 ml)、塩化チオニル (76 ml) を加え、還流下4時間攪拌した後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジオキサン (200 ml) を加え溶解し、これに、2規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解したO、N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.8 g) を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に4規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を炭酸カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸メトキシメチルアミドを660 mg、収率11%で得た。

3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸メトキシメチルアミド (600 mg) をテトラヒドロフラン (36 ml) に溶解し、-78℃で0.93 M臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (9.8 ml) を加え、室温まで昇温して1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、水を加えて酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を炭酸カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去してし得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-エタノンを378 mg、収率78%で得た。

1-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-エタノン (249 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (100 mg)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (164 mg) を1,2-ジクロロベンゼン (5 ml) に溶解し、130℃で1晩攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去してし得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を27 mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.60 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.77 (d, J=8 Hz, 1H), 7.99 (d, 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M+1)⁺

【0467】

化合物 r 204: 4-(2-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (252 mg)、2,3-ジヒドロキシピリジン (396 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (400 mg) をo-ジクロロベンゼン (13 ml) に懸濁し、160℃にて一晩攪拌した。室温に冷却した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6,7-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリンを84 mg、収率25%で得た。

6,7-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン (21 mg) をクロロホルム (7 ml) に溶解し、炭酸カリウム (300 mg)、シクロペンチルプロミド (0.2 ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を14 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.23-1.81 (m, 8H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.43 (m, 1H), 6.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.

4 6 (d, J = 5. 1 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 3 6 7 (M+1) +

【0 4 6 8】

化合物 r 2 0 7 : 6、7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-キノリン

4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシ-キノリン (化合物 r 2 0 6) (1 4 5 mg)、ナトリウムメトキシド (8 7 mg) をトルエン (1. 2 ml) に懸濁し、2 0 時間還流加熱した。室温に冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 8 8 mg、収率 6 1 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 4 0 0 MHz) : δ 3. 8 9 (s, 3 H), 3. 9 6 (s, 3 H), 3. 9 7 (s, 3 H), 6. 3 1 (d, J = 5. 2 Hz, 1 H), 6. 7 6 (d, J = 9. 2 Hz, 1 H), 7. 3 1-7. 3 9 (m, 2 H), 7. 4 7 (s, 1 H), 8. 0 2 (d, J = 2. 8 Hz, 1 H), 8. 4 1 (d, J = 5. 2 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 3 1 3 (M+1) +

【0 4 6 9】

化合物 r 2 1 1 : 4-(6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-イルオキシ)-6、7-ジメトキシ-キノリン

6-フルオロ-3-ヒドロキシピリジン (8 7 0 mg)、ヨウ素 (9. 7 6 g) をメタノール (2 0 ml) と水 (1 0 ml) の混合溶媒に溶解し、室温にて 1 2 0 時間攪拌した。その後、溶液が透明になるまで亜硫酸ナトリウムを加えた。反応液中のメタノールを減圧下除去し、これに水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オールを 3 5 0 mg、収率 1 9 % で得た。

6-フルオロ-2-ヨード-ピリジン-3-オール (2 0 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (5 6 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (3 1 mg) をオ-ジクロロベンゼン (2 ml) に懸濁し、1 4 0 °C にて 5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 2 mg、収率 6 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 4 0 0 MHz) : δ 3. 9 9 (s, 3 H), 4. 0 0 (s, 3 H), 6. 2 7 (d, J = 5. 6 Hz, 1 H), 6. 9 5 (dd, J = 8. 4 Hz, 3. 6 Hz, 1 H), 7. 3 7-7. 5 0 (m, 3 H), 8. 4 7 (d, J = 5. 2 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 8 7 5 (2 M+N a) +

【0 4 7 0】

化合物 r 2 1 3 : 3-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-6-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル

2-ヒドロキシメチル-6-メチル-ピリジン-3-オール (1. 0 3 g) をジクロロメタン (5 0 ml) に懸濁し、二酸化マンガン (5. 5 3 g) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (4 0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2. 3 5 g)、ベンジルクロリド (0. 8 ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピリジン-2-

カルボアルデヒドを881mg、収率52%（2ステップ）で得た。

3-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-2-カルボアルデヒド（100mg）をアセトニトリル（5ml）に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（72mg）、トリエチルアミン（0.25ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に4-ニトロ無水フタル酸を加え、100℃にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-2-カルボニトリルを53mg、収率54%で得た。

3-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-2-カルボニトリル（50mg）にトリフルオロ酢酸（1.5ml）、メタンスルホン酸（0.15ml）を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン（94mg）、4-ジメチルアミノピリジン（90mg）をo-ジクロロベンゼン（4ml）に懸濁し、140℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトニトリル-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を12mg、収率17%（2ステップ）で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400MHz）： δ 2.65（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 4.06（s, 3H）, 6.54（d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H）, 7.41（d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H）, 7.44（d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H）, 7.46（s, 1H）, 7.46（s, 1H）, 8.59（d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z ）：344（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0471】

化合物 r 2 2 3： 6、7-ジメトキシ-4-（6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イルオキシ）-キノリン

4-〔（2-ヨード-6-メチル-3-ピリジル）オキシ〕-6、7-ジメトキシキノリン（化合物 r 1 1 6）（84mg）、フェニル硼酸（121mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（23mg）をトルエン（1ml）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（0.5ml）を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液をろ過した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を74mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400MHz）： δ 2.69（s, 3H）, 4.03（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 6.39（d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H）, 7.22-7.59（m, 5H）, 7.65-7.70（m, 2H）, 7.81-7.84（m, 2H）, 8.42（dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$, 1H）

質量分析値（ESI-MS, m/z ）：373（ $M+1$ ） $^+$

【0472】

化合物 r 2 5 6： 4-〔2-（1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-6-メチルピリジン-3-イルオキシ〕-6、7-ジメトキシキノリン

3-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン-2-カルボアルデヒド（452mg）をテトラヒドロフラン（15ml）に溶解し、-78℃下、1-プロピニルマグネシウムブロミド／0.5Mテトラヒドロフラン溶液（6ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をクロロホルム（15ml）に溶解し、二酸化マンガン（1.36g）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣（563mg）を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部（240mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（7ml）に

溶解し、ヒドラジン—水和物（0.15 ml）を加え、室温にて一晚撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をN, N—ジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、水冷下炭酸カリウム（339 mg）、ヨウ化メチル（0.15 ml）を加え、室温にて一晚撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

【0473】

上記で得られた残渣にトリフルオロ酢酸（3 ml）、メタンスルホン酸（0.3 ml）を加え、室温にて一晚撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン—クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2—（1, 5—ジメチルー1H—ピラゾール—3—イル）—6—メチルーピリジン—3—オールを60 mg、収率32%（5ステップ）で得た。

2—（1, 5—ジメチルー1H—ピラゾール—3—イル）—6—メチルーピリジン—3—オール（111 mg）、4—クロロ—6, 7—ジメトキシキノリン（218 mg）、4—ジメチルアミノピリジン（130 mg）をo—ジクロロベンゼン（5 ml）に懸濁し、160℃にて2日間撹拌した。室温に冷却した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール—クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9 mg、収率4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz）： δ 2.13（s, 3H）, 2.71（s, 3H）, 3.75（s, 3H）, 4.06（s, 3H）, 4.07（s, 3H）, 6.33（d, $J=5.4$ Hz, 1H）, 6.41（s, 1H）, 7.17（d, $J=8.3$ Hz, 1H）, 7.39（d, $J=8.0$ Hz, 1H）, 7.44（s, 1H）, 7.65（s, 1H）, 8.42（d, $J=5.1$ Hz, 1H）

質量分析値（ESI—MS, m/z ）：413（ $M+\text{Na}$ ） $^+$

【0474】

化合物 r 260：4—〔2—（4, 5—ジメチルチアゾール—2—イル）—5, 6—ジメチルーピリジン—3—イルオキシ〕—6, 7—ジメトキシ—キノリン

4, 5—ジメチルチアゾール（1.0 g）をアルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン（40 ml）に溶解し、 -78°C で1.6 M n—ブチルリチウムのヘキサン溶液（5.6 ml）を滴下した後、 -78°C で30分撹拌し、テトラヒドロフラン（20 ml）に溶解した4, 5—ジメチルフルフラール（1 g）を滴下して、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加えて反応を停止し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン—アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより（4, 5—ジメチルフラン—2—イル）—（4, 5—ジメチルチアゾール—2—イル）—メタノールを945 mg、収率50%で得た。

（4, 5—ジメチルフラン—2—イル）—（4, 5—ジメチルチアゾール—2—イル）—メタノール（945 mg）をクロロホルム（20 ml）に溶解し、二酸化マンガン（3.5 g）を加え室温で1晩撹拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧下溶媒留去して（4, 5—ジメチルフラン—2—イル）—（4, 5—ジメチルチアゾール—2—イル）—メタノールを910 mg、収率97%で得た。

【0475】

（4, 5—ジメチルフラン—2—イル）—（4, 5—ジメチルチアゾール—2—イル）—メタノール（910 mg）、メタノール7 ml、28%アンモニア水溶液8 mlを封管中に入れ、160℃で1晩撹拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をヘキサン—酢酸エチル系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより5, 6

ージメチルー2- (4、5-ジメチルチアゾール-2-イル)-ピリジン-3-オールを782 mg、収率86%で得た。

5、6-ジメチルー2- (4、5-ジメチルチアゾール-2-イル)-ピリジン-3-オール (50 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (143 mg)、炭酸セシウム (209 mg)、4- (N、N-ジメチルアミノ)-ピリジン (78 mg) にジメチルスルホキシド (2 ml) を加え、140℃で1晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を7.7 mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.33 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 444 (M+Na)⁺

【0476】

化合物 r 277: 1- [3- (6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イルメチル]-ジイソプロピルアミン

6、7-ジメトキシ-4- (2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン (化合物 r 276) (108 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、-78℃下、リチウムジイソプロピルアミド/1.8 Mヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液 (0.3 ml) を加え、10分間攪拌した。反応液にN-ブロモスクシイミド (180 mg) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を23 mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91-0.95 (m, 12H), 3.06 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 6.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 446 (M+1)⁺

【0477】

化合物 r 278: 1- [3- (6、7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル]-エタノン

2-ニトロベンゾイルクロライド (500 mg) と4-トリメチルシラニルオキシペンター3-エン-2-オン (540 mg) の混合物を140℃にて5分間攪拌した。室温に冷却後、アセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3- (2-ニトロベンゾイル)-ペンタン-2、4-ジオンを143 mg、収率20%で得た。

3- (2-ニトロベンゾイル)-ペンタン-2、4-ジオン (143 mg) を20%水酸化カリウム水溶液 (10 ml) に懸濁し、45分間還流加熱した。室温に冷却後、1規定塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、2-アセチル-3-キノリノールを22 mg、収率21%で得た。

2-アセチル-3-キノリノール (22 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (54 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (88 mg) をo-ジクロロベンゼン (5 ml) に懸濁し、130℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラ

フィーで精製することにより、表題の化合物を6 mg、収率13%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.70 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 6.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53–7.66 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 375 ($M+1$)⁺

【0478】

化合物 r 281: 4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

2-アミノベンズアルデヒド (650 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、これにクロロアセチルクロリド (728 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミドを1.05 g、収率99%で得た。

2-クロロ-N-(2-ホルミルフェニル)-アセトアミド (960 mg) を水 (60 ml) とメタノール (24 ml) の混合溶媒に100℃にて溶解させ、これに10%水酸化カリウム水溶液 (12 ml) を滴下した後、1時間還流加熱した。室温に冷却後、減圧下でメタノールを除去し、1規定塩酸水溶液で中和した。析出した沈殿をろ過、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより、2,3-ジヒドロキシキノリンを450 mg、収率26%で得た。

【0479】

2,3-ジヒドロキシキノリン (450 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (575 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (472 mg) をo-ジクロロベンゼン (12 ml) に懸濁し、135℃にて5.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オールを344 mg、収率77%で得た。

3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-オール (50 mg)、五酸化ニリン (51 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (69 mg) をo-ジクロロベンゼン (1 ml) に懸濁し、140℃にて1.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5 mg、収率8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05 (s, 6H), 6.44 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54–7.65 (m, 2H), 7.70–7.79 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M+1$)⁺

【0480】

化合物 r 283: 6,7-ジメトキシ-4-(2-フェニルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (222 mg)、2-フェニルキノリン-3-オール (107 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (340 mg) をo-ジクロロベンゼン (11 ml) に懸濁し、145℃にて7時間攪拌した。室温に冷却、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を134 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.95–7.98 (m, 3H), 8.24 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 409 ($M+1$)⁺

【0481】

化合物 r 284: {3-[3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-キノリン-2-イル]}-フェニル}-メタノール

4-(2-ブロモキノリン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (化合物 r 281) (50 mg)、テトラキス トリフェニルホスフィン パラジウム (0) (14 mg)、(3-ヒドロキシメチルフェニル) ボラン酸 (55 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) と 2 規定炭酸カリウム水溶液 (1 ml) の混合溶媒に懸濁し、 80°C にて 2.5 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 54 mg、収率 97% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.86 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.24 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.80 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 437 ($M-1$)⁻

【0482】

化合物 r 297: 6,7-ジメトキシ-4-(7-メトキシキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (525 mg)、をトリエチルアミン/N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml/20 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム (1.52 g) を加え、水素ガス雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。反応液をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより 6-ヒドロキシ-7-メトキシキノリンを 258 mg、収率 84% で得た。

6-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン (65 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (100 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (148 mg) を o -ジクロロベンゼン (5 ml) に懸濁し、 155°C にて一晩攪拌した。室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 134 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.93 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.38 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=4.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.88 (dd, $J=1.4, 4.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 363 ($M+1$)⁺

【0483】

化合物 r 299: 6,7-ジメトキシ-4-(7-フェニルキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン (1.02 g) にトリフルオロ酢酸 (15 ml)、メタンスルホン酸 (1.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣 (0.8 g) を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣の一部 (545 mg) をトリエチルアミン/ジクロロメタン (5 ml / 20 ml) に懸濁し、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、トリフルオロメタンスルホン酸 4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イル エステルを 228 mg、収率 29 % (2 ステップ) で得た。

トリフルオロメタンスルホン酸 4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イル エステル (114 mg)、フェニルボロン酸 (150 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (25 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、反応系に 2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をトリエチルアミン/N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml / 10 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (0.83 g) を加え、水素ガス雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより 6-メトキシ-7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを 63 mg、収率 79 % で得た。

【0484】

6-メトキシ-7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (62 mg) を o-ジクロロベンゼン (20 ml) に溶解し、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (227 mg) を加え、120℃にて30分攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、氷冷下三臭化ホウ素/1 M ジクロロメタン溶液 (0.3 ml) を加え、2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (62 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (49 mg) を o-ジクロロベンゼン (2 ml) に懸濁し、150℃にて4時間攪拌した。室温に冷却、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 24 mg、収率 23 % (3 ステップ) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 3H), 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J=1.7, 4.2$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 409 ($M+1$) $^+$

【0485】

化合物 r 300: 6, 7-ジメトキシ-4-(7-メチル-イソキノリン-6-イルオ

キシ)ーキノリン

4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド (3.00 g) をベンゼン (30 ml) に溶解し、これに2,2-ジメトキシエチルアミン (2.10 g) を加え、一晚還流加熱した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-10℃に冷却した。これにクロロ蟻酸エチル (2.17 g)、トリメチルホスファイト (2.97 g) を加え、室温にて一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、これに四塩化チタン (22.7 g) を加え、36時間還流加熱した。室温に冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、3規定塩酸で抽出した。水層を3規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出し、減圧下溶媒を留去することで6-メトキシ-7-メチルイソキノリンを764 mg、収率22%で得た。

6-メトキシ-7-メチルイソキノリン (239 mg)、ソジウムチオメトキシド (1.58 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) に懸濁し、160℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ヒドロキシ-7-メチルイソキノリンを21 mg、収率1%で得た。

6-ヒドロキシ-7-メチルイソキノリン (21 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (81 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (44 mg) をo-ジクロロベンゼン (2.5 ml) に懸濁し、140℃にて6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を24 mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 347 (M+1)⁺

【0486】

化合物 r 301: 4-(7-ブromo-イソキノリン-6-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

3-ブromo-4-メトキシベンズアルデヒド (10.0 g) をベンゼン (100 ml) に溶解し、これに2,2-ジメトキシエチルアミン (4.89 g) を加え、一晚還流加熱した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、-10℃に冷却した。これにクロロ蟻酸エチル (5.05 g)、トリメチルホスファイト (6.92 g) を加え、室温にて一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、これに四塩化チタン (53.0 g) を加え、36時間還流加熱した。室温に冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、3規定塩酸で抽出した。水層を3規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出し、減圧下溶媒を留去することで7-ブromo-6-メトキシイソキノリンを2.90 g、収率26%で得た。

7-ブromo-6-メトキシイソキノリン (50 mg)、ソジウムチオメトキシド (147 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に懸濁し、150℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、7-ブromo-6-ヒドロキシイソキノリンを11 mg、収率22%で得た。

7-ブromo-6-ヒドロキシイソキノリン (11 mg)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (31 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (17 mg) をo-ジクロロベンゼン (2 ml) に懸濁し、140℃にて7時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を

加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を9 mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 9.17 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 412 ($M+1$)⁺

【0487】

化合物 r303: 6、7-ジメトキシ-4-(7-ピリジン-2-イル-イソキノリン-6-イルオキシ)-キノリン

7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン (200 mg)、テトラキス トリフェニルホスフィン パラジウム (0) (97 mg)、酸化銅 (II) (134 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁し、これにトリ-*n*-ブチル-(2-ピリジル)-すず (618 mg) を加え、100℃にて一晚攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-7-ピリジン-2-イル-イソキノリンを122 mg、収率62%で得た。

6-メトキシ-7-ピリジン-2-イル-イソキノリン (118 mg)、ソジウムチオメトキシド (350 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、150℃にて4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、7-ピリジン-2-イル-イソキノリン-6-オールを30 mg、収率27%で得た。

【0488】

7-ピリジン-2-イル-イソキノリン-6-オール (20 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (50 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (33 mg) を *o*-ジクロロベンゼン (3 ml) に懸濁し、140℃にて24時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を8 mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.71 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.60 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 432 ($M+\text{Na}$)⁺

【0489】

化合物 r305: 6-(6、7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-7-メチル-キノゾリン

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 (3 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、炭酸カリウム (6.81 g)、よう化メチル (6.14 ml) を加え、室温で一晚攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-メトキシ-4-メチル安息香酸 メチルエステルを3.48 g、収率98%で得た。

3-メトキシ-4-メチル安息香酸 メチルエステル (1 g) を酢酸 (1 ml) に溶解し、0℃に冷却して発煙硝酸 (1 ml) を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。0℃の水の中に反応液を少しずつ加え10%水酸化ナトリウム水溶液で中性にした。クロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を精製することなく次の反応に用いた。

上記で得られた残渣 (1.02 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3 ml)、20%水酸化パラジウム (150 mg) を加え、水素圧力下室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過した後、クロロホルム、メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアセトン-ヘキサン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-アミノ-5-メトキシ-4-メチル安息香酸 メチルエステルを522 mg、収率48%で得た。

2-アミノ-5-メトキシ-4-メチル安息香酸 メチルエステル (510 mg) をホルムアミド (5 ml) に懸濁し、140℃で一晩攪拌した。析出した結晶をエーテルで洗浄することにより、6-メトキシ-7-メチル-1H-キナゾリン-4-オンを275 mg、収率55%で得た。

【0490】

6-メトキシ-7-メチル-1H-キナゾリン-4-オン (275 mg) をN, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.78 ml) に懸濁し、オキシ塩化りん (0.3 ml) を加え100℃で6時間攪拌した。0℃の水の中に反応液を少しずつ加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-メトキシ-7-メチル-キナゾリンを199 mg、収率66%で得た。

4-クロロ-6-メトキシ-7-メチル-キナゾリン (99 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.6 ml)、20%水酸化パラジウム (4 mg) を加え、水素圧力下室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過した後、クロロホルム、メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-メトキシ-7-メチル-キナゾリンを76 mg、収率93%で得た。

【0491】

6-メトキシ-7-メチル-キナゾリン (94 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、ソジウムチオメトキシド (376 mg) を加え140℃で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、6-ヒドロキシ-7-メチル-キナゾリンを64 mg、収率73%で得た。

6-ヒドロキシ-7-メチル-キナゾリン (38 mg)、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノリン (159 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (87 mg) をo-ジクロロベンゼン (2 ml) に懸濁し、150℃にて一晩攪拌した。室温に冷却後、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を71 mg、収率86%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 348 (M+1)⁺

【0492】

化合物 r 320: 1- { 2- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロ

ボキシ)ーキノリンー4ーイルオキシ]ー4、5ージメチルーフェニル}ーエタノン 塩酸塩

1ー{2ー[6ーメトキシー7ー(3ーモルホリンー4ーイループロボキシ)ーキノリンー4ーイルオキシ]ー4、5ージメチルーフェニル}ーエタノン(化合物 r 3 1 9)(3 4 4 m g)を塩酸ーメタノール溶液(1 0 m l)に溶解し、室温にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより、表題の化合物を3 9 8 m g、収率1 0 0 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 4 0 0 M H z): δ 2. 2 5ー2. 5 5 (m, 1 1 H), 3. 2 2 (m, 2 H), 3. 4 9 (m, 2 H), 3. 6 7 (d, $J=12.0$ H z, 2 H), 3. 8 6 (t, $J=12.0$ H z, 2 H), 4. 0 2ー4. 1 8 (m, 5 H), 4. 4 7 (m, 2 H), 6. 7 6 (d, $J=5.2$ H z, 1 H), 7. 2 2 (s, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 8 4 (s, 1 H), 7. 9 2 (s, 1 H), 8. 6 0 (d, $J=5.2$ H z, 1 H)

質量分析値(E S IーMS, m/z): 4 6 5 ($M+1-2\text{HCl}$) $^{+}$

【0 4 9 3】

化合物 r 3 5 1: 7ーベンジルオキシー6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ーキノリン

3ーヒドロキシー2ーメチルー4ーキノリンカルボン酸(1. 5 g)、7ーベンジルオキシー4ークロロー6ーメトキシキノリン(2 g)、4ー(N, Nージメチルアミノ)ーピリジン(2. 4 g)を1、2ージクロロベンゼン(7 0 m l)に溶解し、1 5 0℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンーアセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を2. 4 g、収率8 5 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z): δ 2. 6 6 (s, 3 H), 4. 0 7 (s, 3 H), 5. 3 5 (s, 2 H), 6. 3 7 (d, $J=5.1$ H z, 1 H), 7. 2 9ー7. 3 7 (m, 1 H), 7. 3 7ー7. 4 4 (m, 2 H), 7. 4 9ー7. 5 7 (m, 4 H), 7. 6 1 (s, 1 H), 7. 7 2 (ddd, $J=1.5, 6.8, 8.3$ H z, 1 H), 7. 7 5 (d, $J=8.1$ H z, 1 H), 7. 8 0 (s, 1 H), 8. 1 0 (d, $J=8.6$ H z, 1 H), 8. 4 8 (d, $J=5.1$ H z, 1 H)

質量分析値(E S IーMS, m/z): 4 2 3 ($M+1$) $^{+}$

【0 4 9 4】

化合物 r 3 5 2: 6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーオール

7ーベンジルオキシー6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ーキノリン(化合物 r 3 5 1)(1 g)をN, Nージメチルホルムアミド(1 5 m l)に溶解し、2 0 %水酸化パラジウム(1 0 0 m g)を加え、室温、水素気流下で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧下で溶媒留去した。得られた残渣をクロロホルムーメタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を6 4 7 m g、収率8 5 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 4 0 0 M H z): δ 2. 5 4 (s, 3 H), 3. 9 3 (s, 3 H), 6. 4 3 (d, $J=5.1$ H z, 1 H), 7. 3 1 (s, 1 H), 7. 5 2ー7. 6 2 (m, 2 H), 7. 7 3 (dd, $J=7.1, 7.1$ H z, 1 H), 7. 9 2 (d, $J=8.1$ H z, 1 H), 8. 0 0 (d, $J=8.3$ H z, 1 H), 8. 1 3 (s, 1 H), 8. 4 0 (d, $J=5.1$ H z, 1 H)

質量分析値(E S IーMS, m/z): 3 3 3 ($M+1$) $^{+}$

【0 4 9 5】

化合物 r 3 8 3: 6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ー7ーオキシラニルメトキシーキノリン

6ーメトキシー4ー(2ーメチルーキノリンー3ーイルオキシ)ーキノリンー7ーオー

ル（化合物 r 3 5 2）（1 0 0 m g）、炭酸カリウム（1 2 5 m g）、エピブロモヒドリン（1 2 4 m g）に N，N－ジメチルホルムアミド（3 m l）を加えて 8 0℃で 1 晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム－メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 6 2 m g、収率 5 3 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，4 0 0 M H z）： δ 2. 6 6（s，3 H），2. 8 3－2. 8 9（m，1 H），2. 9 4－3. 0 1（m，1 H），3. 4 9－3. 5 7（m，1 H），4. 0 6（s，3 H），4. 2 1（dd， $J=5. 6$ ，1 1. 2 H z，1 H），4. 4 6（dd， $J=3. 4$ ，1 1. 5 H z，1 H），6. 3 8（d， $J=5. 4$ H z，1 H），7. 4 8（s，1 H），7. 5 5（dd， $J=7. 8$ ，7. 8 H z，1 H），7. 6 0（s，1 H），7. 6 9－7. 8 0（m，2 H），7. 8 2（s，1 H），8. 1 0（d， $J=8. 6$ H z，1 H），8. 5 0（d， $J=5. 2$ H z，1 H）

質量分析値（E S I－MS， m/z ）：3 8 9（ $M+1$ ） $^{+}$

【0 4 9 6】

化合物 r 3 8 4：3－[6－メトキシ－4－（2－メチルーキノリン－3－イルオキシ）－キノリン－7－イルオキシ]－プロパン－1、2－ジオール

6－メトキシ－4－（2－メチルーキノリン－3－イルオキシ）－7－オキシラニルメトキシ－キノリン（化合物 r 3 8 3）（3 0 m g）をジクロロメタン（1. 5 m l）に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸（1 m l）を加えた後、0℃で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム－メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を 2 1 m g、収率 6 7 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，4 0 0 M H z）： δ 2. 6 5（s，3 H），3. 8 6－3. 9 7（m，2 H），4. 0 4（s，3 H），4. 2 2－4. 3 5（m，2 H），4. 3 9（dd， $J=3. 9$ ，9. 8 H z，1 H），6. 4 1（d， $J=5. 4$ H z，1 H），7. 5 5（dd， $J=7. 6$ ，7. 6 H z，1 H），7. 5 7（s，1 H），7. 6 0（s，1 H），7. 7 2（d， $J=7. 1$ H z，1 H），7. 7 6（d， $J=8. 5$ H z，1 H），7. 8 3（s，1 H），8. 1 1（d， $J=8. 6$ H z，1 H），8. 5 0（d， $J=5. 4$ H z，1 H）

質量分析値（E S I－MS， m/z ）：4 0 7（ $M+1$ ） $^{+}$

【0 4 9 7】

化合物 r 4 1 0：[6－メトキシ－4－（2－メチルーキノリン－3－イルオキシ）－キノリン－7－イル]－（2－モルホリン－4－イル－エチル）－アミン

酢酸パラジウム（6 2 m g）、2，2'－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1'－ビナフチル（1 7 0 m g）をトルエン（1 6 m l）に溶解し、室温にて 5 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 4－クロロ－6－メトキシ－キノリン－7－イル エステル（4 0 0 m g）、2－モルホリン－4－イル－エチルアミン（1. 1 2 m l）を加え、更に室温にて 5 分間攪拌した。反応液に炭酸セシウム（1. 9 7 g）を加え、9 0℃にて一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール－クロロホルム系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより（4－クロロ－6－メトキシ－キノリン－7－イル）－（2－モルホリン－4－イル－エチル）－アミンを 5 3 m g、収率 1 4 % で得た。

（4－クロロ－6－メトキシ－キノリン－7－イル）－（2－モルホリン－4－イル－エチル）－アミン（5 3 m g）、3－ヒドロキシ－2－メチルーキノリン－4－カルボン酸（1 2 6 m g）、4－ジメチルアミノピリジン（2 0 0 m g）を o－ジクロロベンゼン（8 m l）に懸濁し、1 4 0℃にて一晩攪拌した。室温に冷却、減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-クロロホルム系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を12mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 5.41 (m, 1H), 6.28 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.68–7.74 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 ($M+1$)⁺

【0498】

化合物 r 415: 6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン

3-ヒドロキシ-2-メチル-4-キノリンカルボン酸 (549mg)、6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (810mg)、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン (990mg) を1、2-ジクロロベンゼン (40ml) に溶解し、150℃で1晩攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-アセトン系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を718mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.61 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.41 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.22–7.40 (m, 3H), 7.44–7.58 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.67–7.76 (m, 3H), 8.09 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 423 ($M+1$)⁺

【0499】

化合物 r 416: 6-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン (化合物 r 415) (700mg) にトリフルオロ酢酸 (5ml)、メタンスルホン酸 (0.2ml) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムクロマトグラフィーで精製することにより7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オールを26mg、収率5%で得た。

7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン-6-オール (25mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、1-ブromo-2-クロロエタン (54mg)、炭酸カリウム (52mg) を加えて室温で1晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより6-(2-クロロ-エトキシ)-7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリンを24mg、収率79%で得た。

【0500】

6-(2-クロロ-エトキシ)-7-メトキシ-4-(2-メチルキノリン-3-イルオキシ)-キノリン (24mg)、炭酸カリウム (25mg)、イミダゾール (12mg)、よう化ナトリウム (1.8mg) にN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、75℃で1晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣に、水を加えてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水で洗浄した後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム-メタノール系の薄層クロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物を9.2mg、収率36%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.62 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.39-4.54 (m, 4H), 6.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 449 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0501】

評価試験

試験例1A: TGF β シグナル阻害作用 (インビトロ試験)

1. Boil. Chem., 273, 21145-21152 (1998)に記載の方法に準じて、本発明による化合物のTGF β シグナル抑制作用を評価した。

具体的には、ルシフェラーゼ遺伝子上流に、プロモーターとしてTGF β シグナル伝達因子であるSmadの結合配列をタンデムに4個繋げたものをレポーター遺伝子 (SBE)4-Luc)として用いた。このレポーター遺伝子を、ヒト肺ガン上皮細胞 (A549) (ATCCより入手可能)に導入して、安定的に発現可能な細胞株を構築した。

この細胞に、被験化合物と、TGF β -1 (2ng/ml)とを添加して4時間培養した。なおここで被験化合物としては、前記例において合成した本発明による化合物をそれぞれ使用した。培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を化学発光法 (Steady Glo (商標) Luciferase assay system, プロメガ株式会社より入手可能)により測定した。

同様にして、コントロールとして、TGF β のみを添加して細胞を培養した場合と、TGF β および被験化合物のいずれも添加しないで培養した場合についてもルシフェラーゼ活性を測定した。

【0502】

これらの測定結果に基づいて、下記の式に従ってTGF β 阻害率 (%)を算出した。

$$\text{TGF}\beta\text{阻害率}(\%) = (A - B) / (A - C) \times 100$$

【式中、A、BおよびCはそれぞれ下記を意味する:

A: TGF β 1を添加し、かつ被験化合物は添加しない場合におけるルシフェラーゼ活性 (Relative Luciferase unit)

B: TGF β 1および被験化合物の両方を添加した場合におけるルシフェラーゼ活性 (Relative Luciferase unit)

C: TGF β 1および被験化合物を共に添加しない場合におけるルシフェラーゼ活性 (Relative Luciferase unit)]

【0503】

試験は、被験化合物の濃度3 μM および10 μM の場合についてそれぞれ行った。一定の被験化合物については、被験化合物濃度1 μM の場合についても試験を行った。

結果は、表1Aに示されるとおりであった。

結果に示されるように、本発明による化合物がTGF β の作用に拮抗する活性を有することが明らかとなった。

【0504】

試験例1B: TGF β シグナル阻害作用 (インビトロ試験)

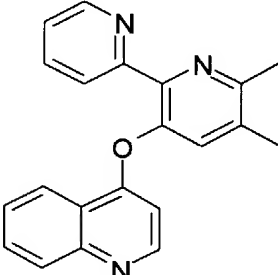
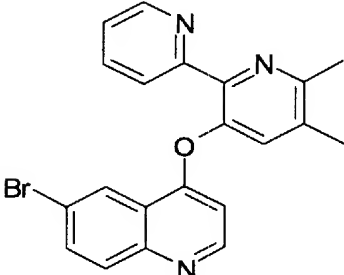
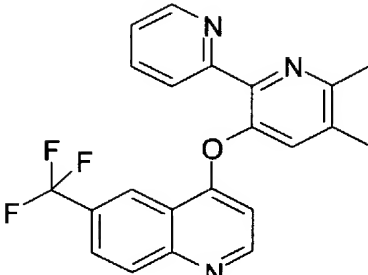
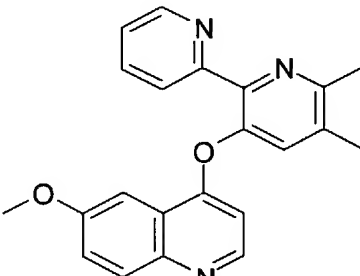
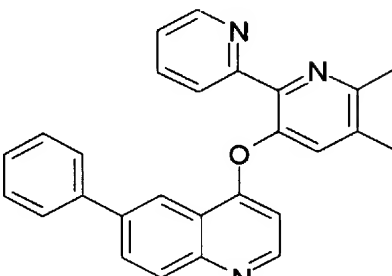
試験例1Aと同様にして、参考例の化合物についても、化合物のTGF β シグナル抑制作用を評価した。

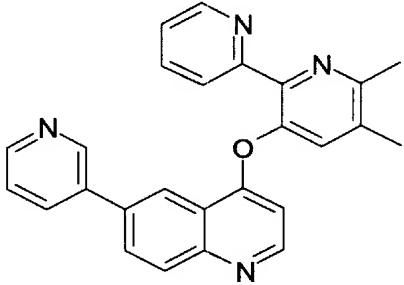
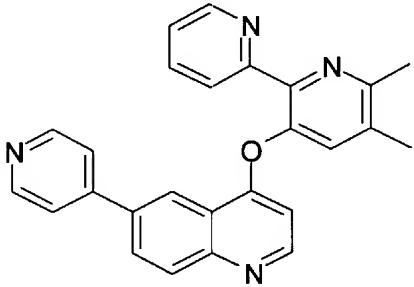
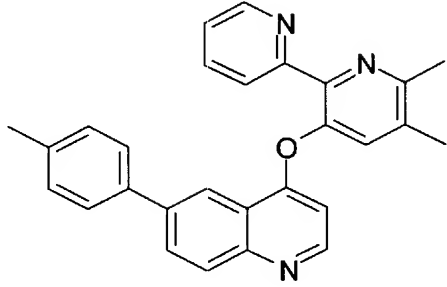
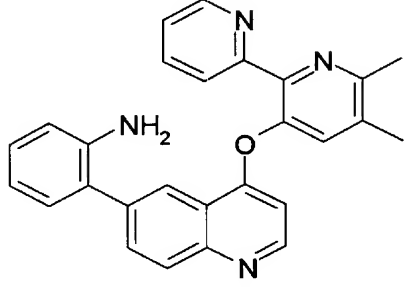
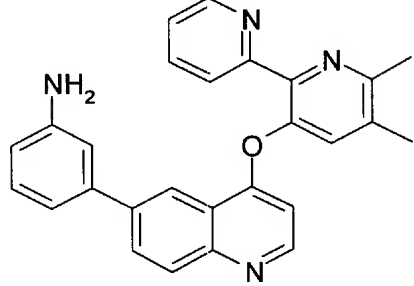
結果は、表1Bに示されるとおりであった。

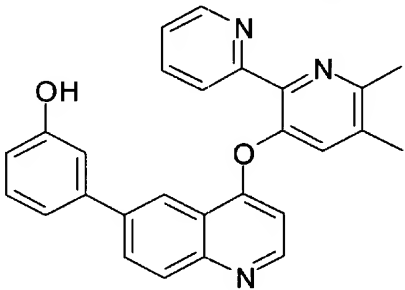
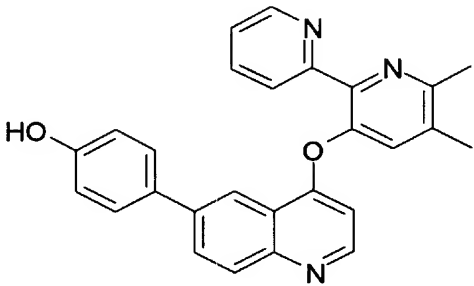
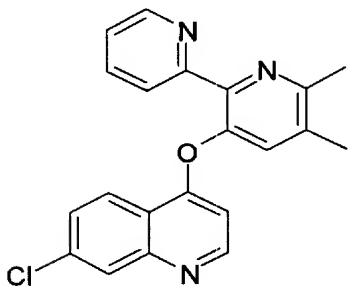
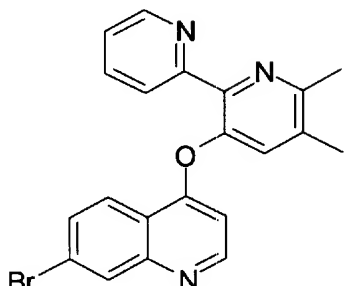
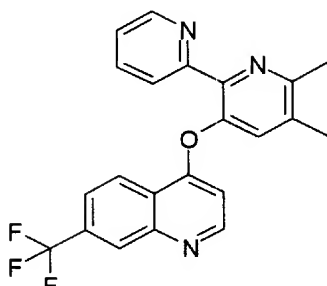
【0505】

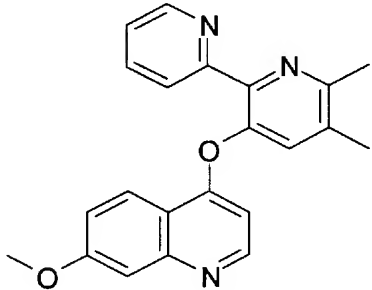
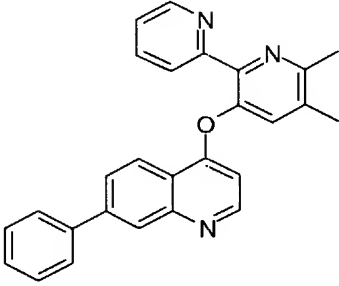
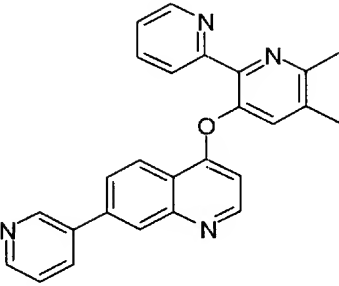
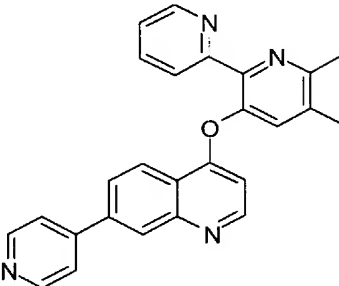
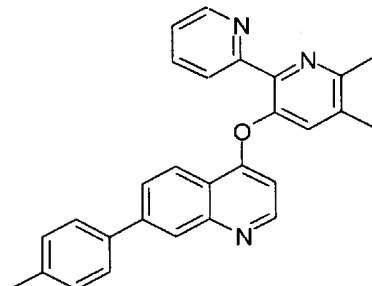
表1A:

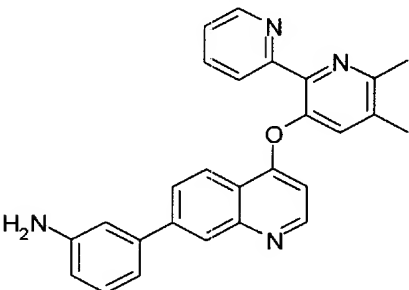
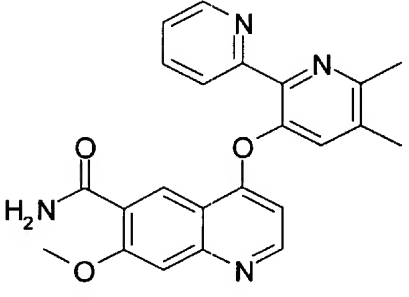
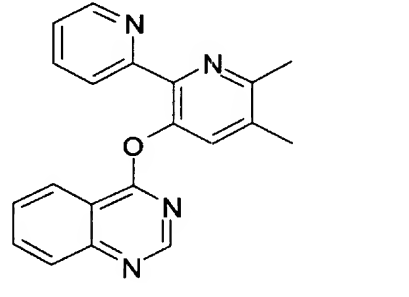
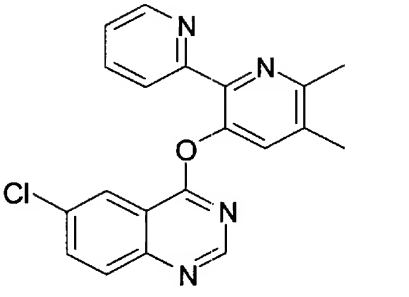
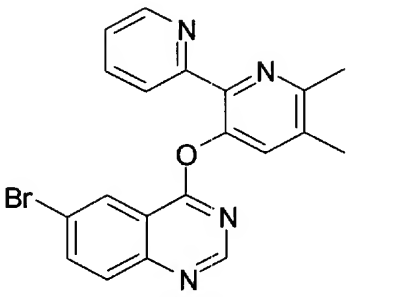
【表 1 A - 1】

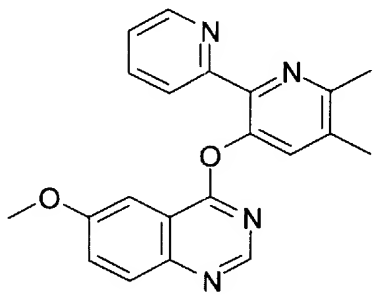
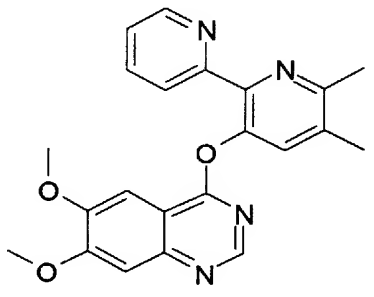
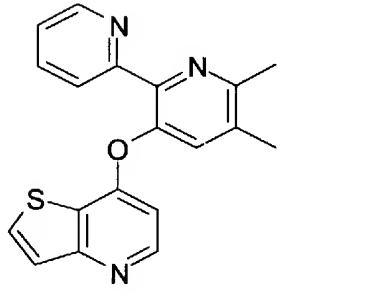
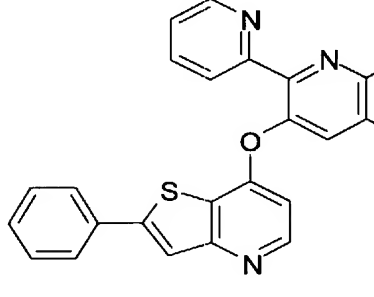
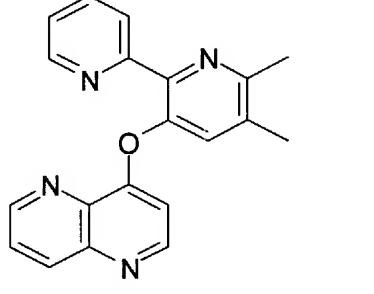
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
1		100	100	
2		100	100	
3			99	79
4			100	94
5		100	79	

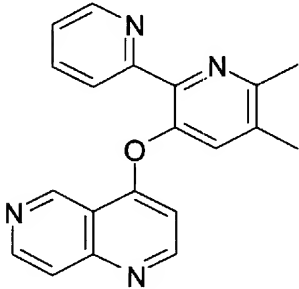
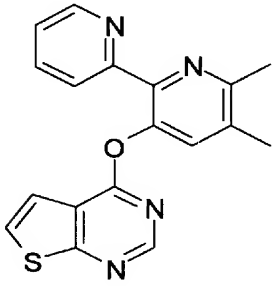
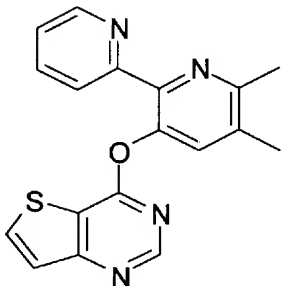
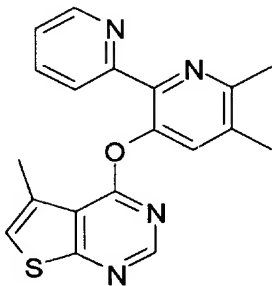
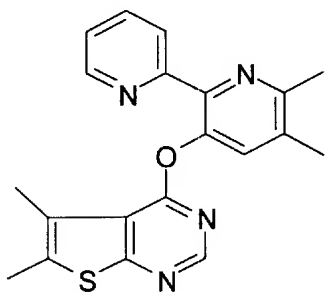
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
6		100	100	
7		100	100	
8		100	60	
9		100	87	
10		100	100	

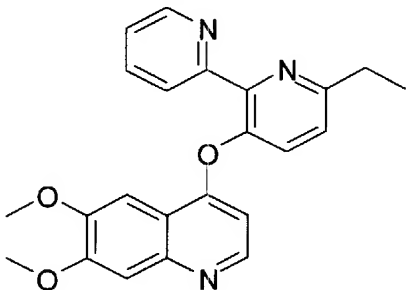
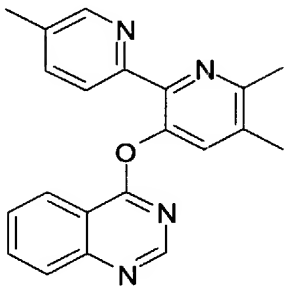
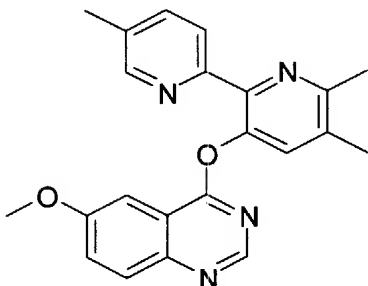
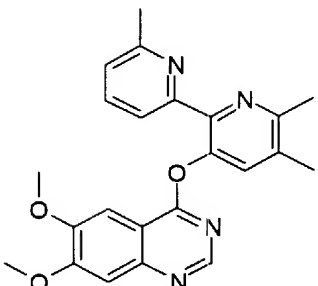
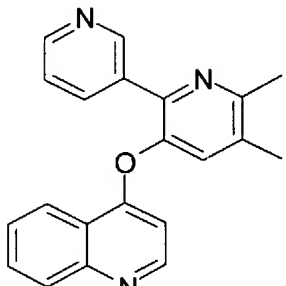
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
11		100	100	
12		100	100	
13		100	99	
14		100	100	
15		100	99	

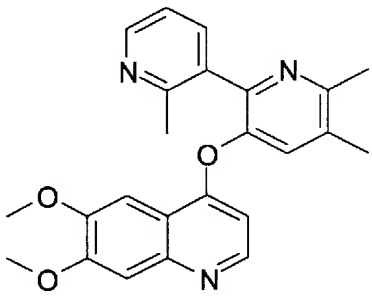
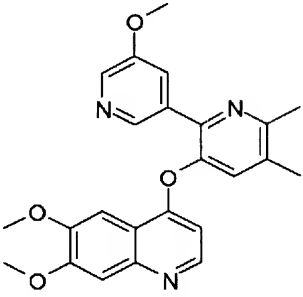
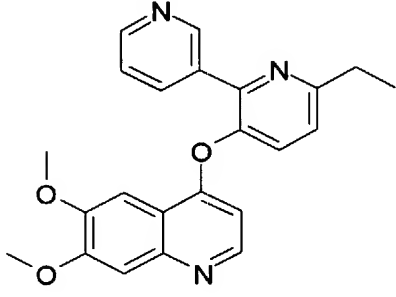
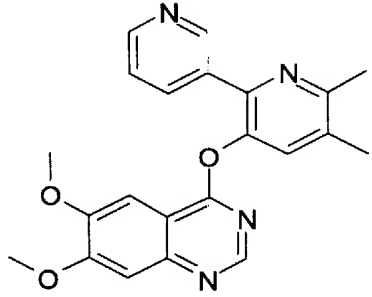
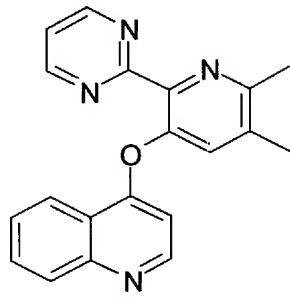
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
16			100	97
17		100	98	
18		100	95	
19		100	100	
20		100	90	

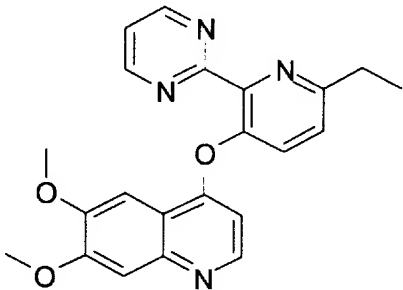
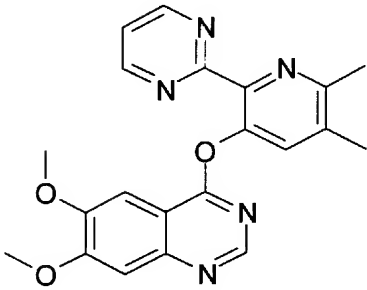
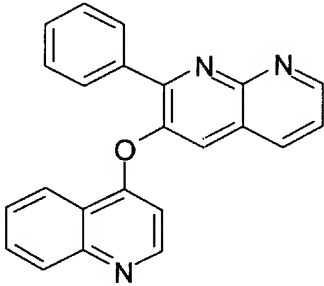
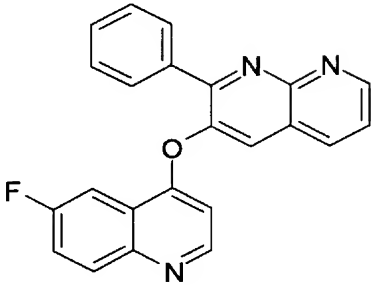
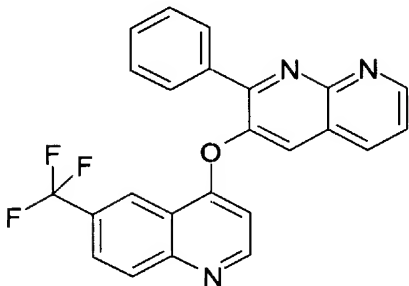
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
21		100	99	
22			99	81
23		98	78	
24		99	90	
25		99	89	

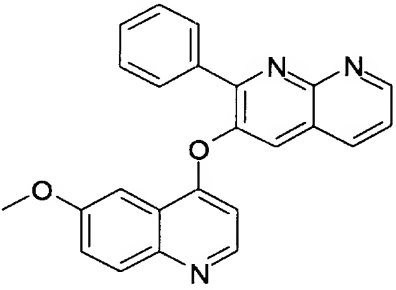
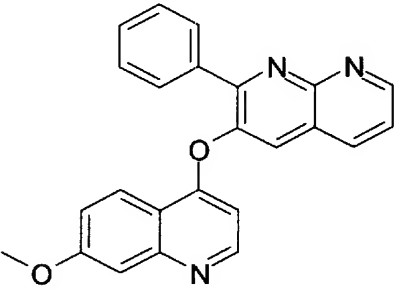
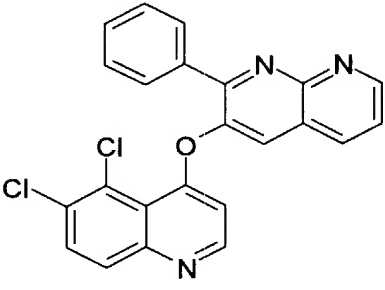
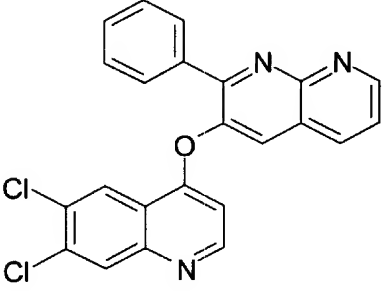
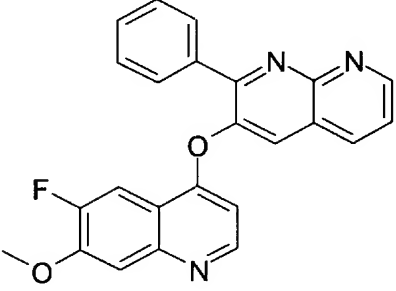
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
26		99	83	
27			100	89
28			100	96
29			100	89
30		99	84	

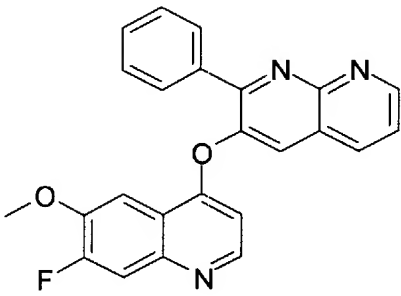
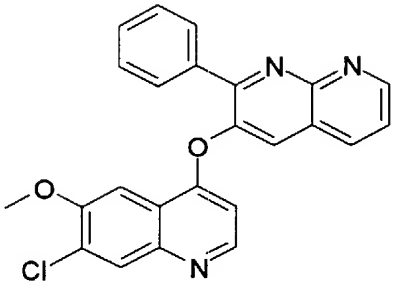
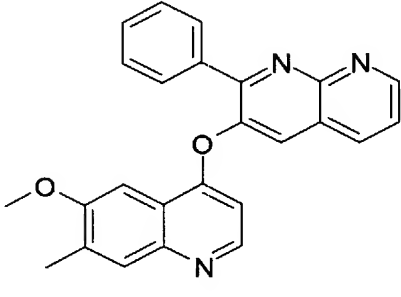
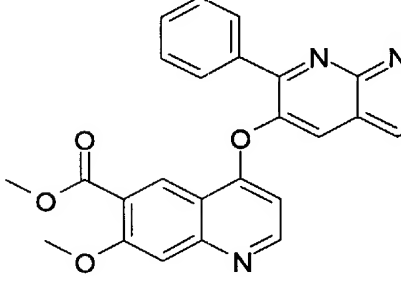
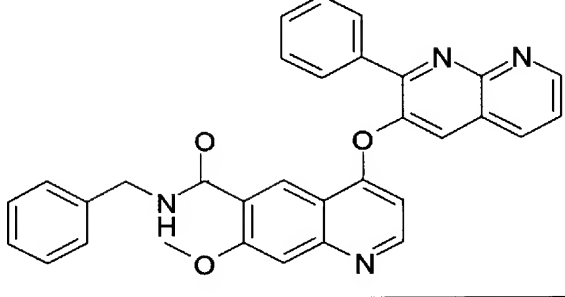
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
31		99	85	
32		94	64	
33		99	86	
34		100	94	
35		100	95	

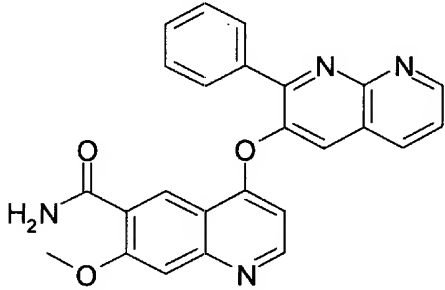
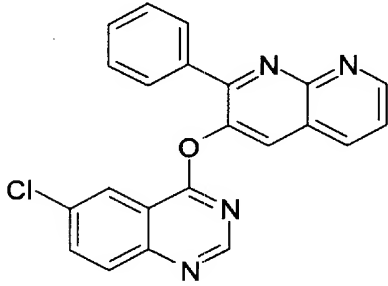
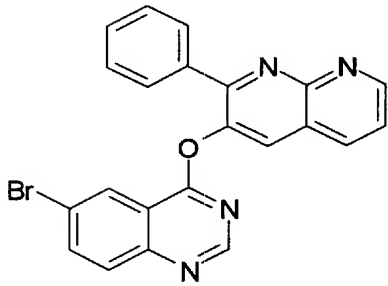
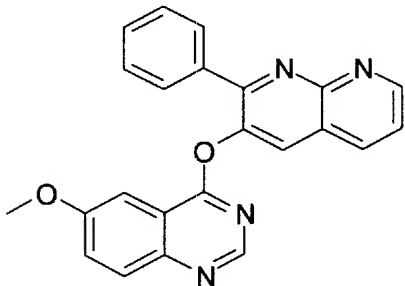
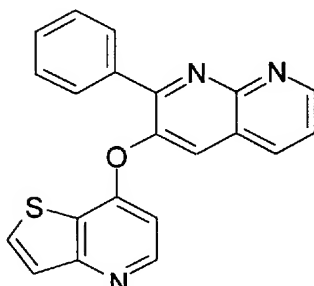
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
37			100	98
38		89	45	
39		99	88	
41		98	66	
43			84	45

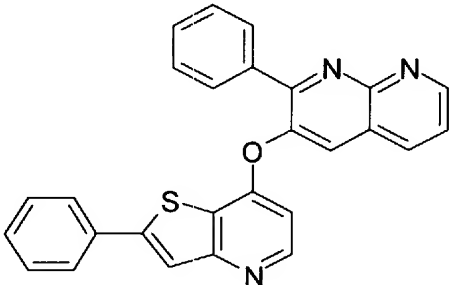
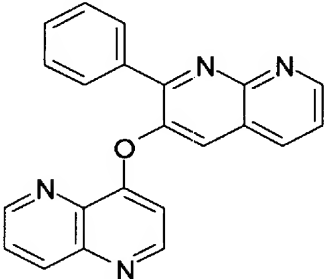
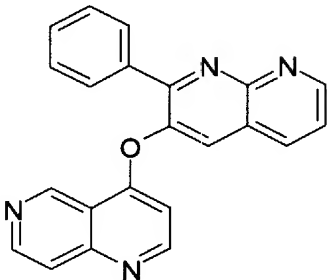
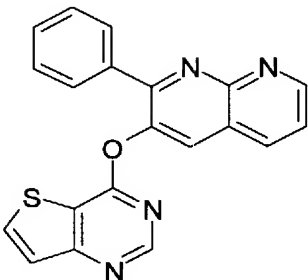
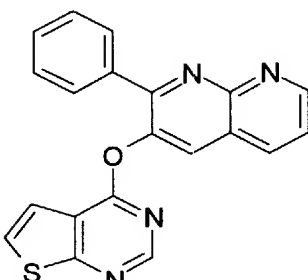
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
44		99	82	
45		100	89	
46		100	100	
48			64	28
49		100	97	

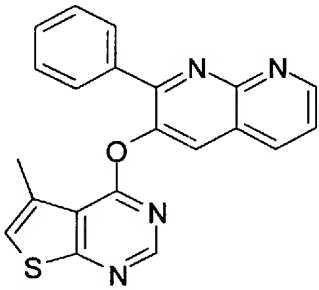
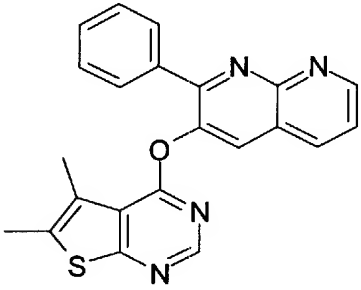
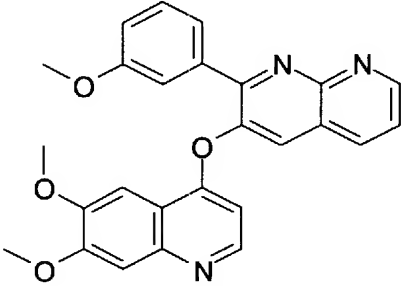
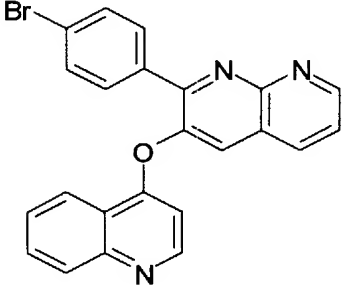
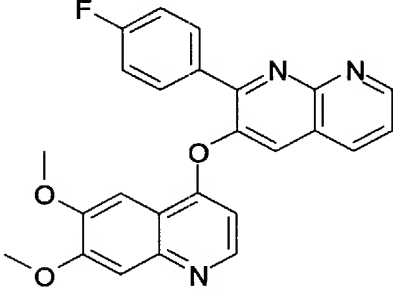
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
50		100	98	
51		100	93	
52		100	96	
53			83	43
54		99	76	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
55		100	94	
56		100	99	
57		100	75	
58		100	83	
59				93

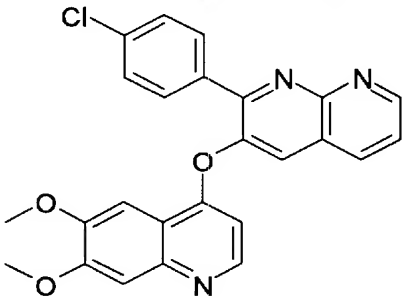
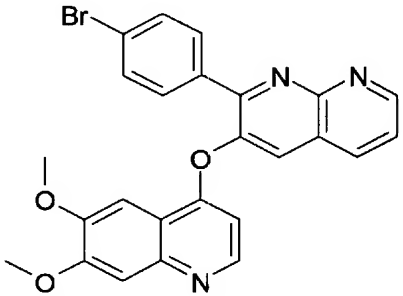
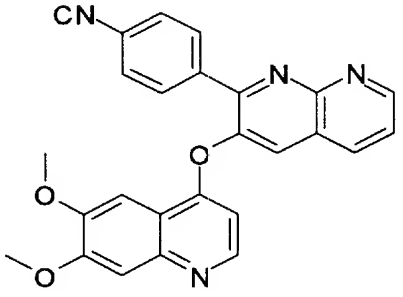
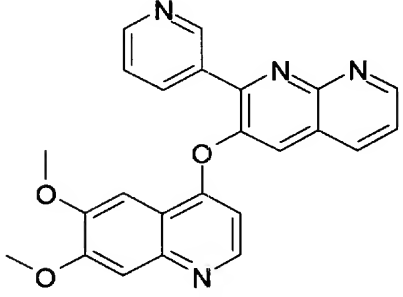
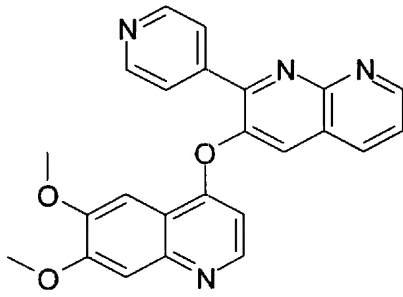
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
60		100	76	
61		100	98	
62		100	99	
63		100	99	
65		100	97	

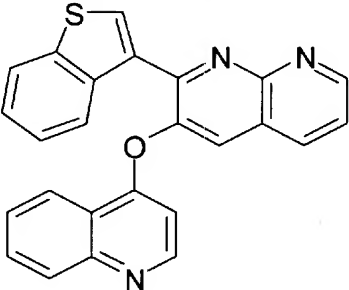
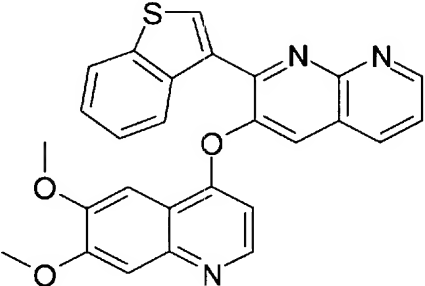
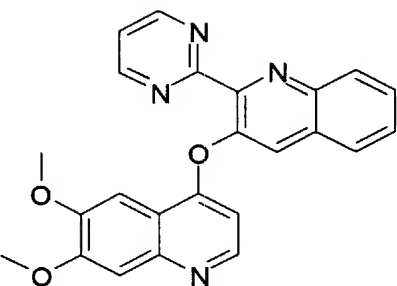
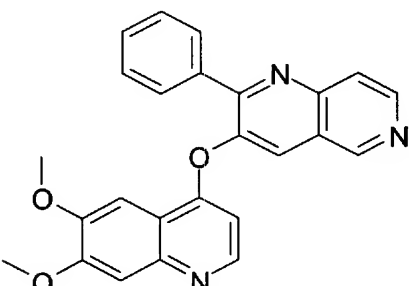
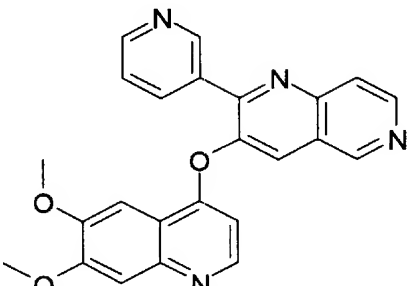
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
66			100	97
68		91	43	
69		94	52	
70		95	61	
71		100	93	

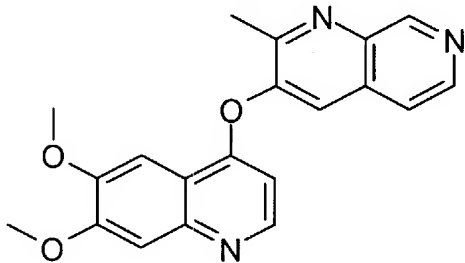
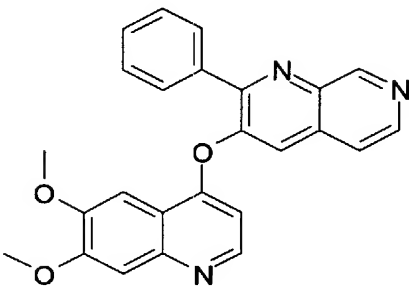
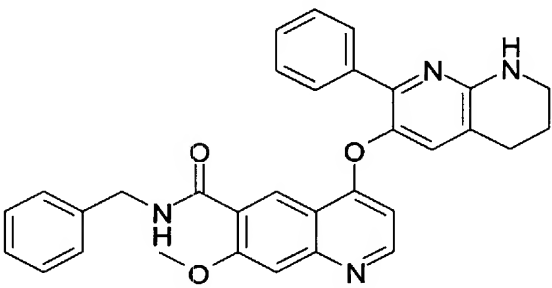
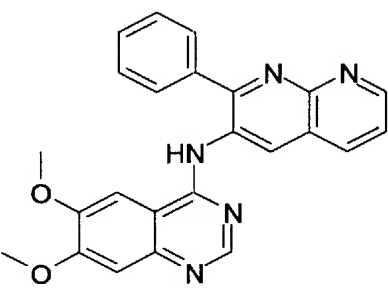
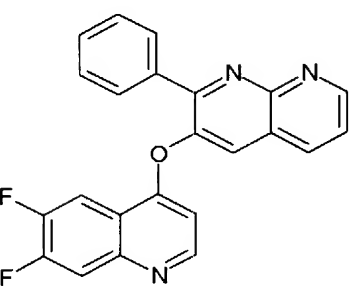
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
72			99	81
73		80	26	
74		90	53	
75		98	84	
76		83	44	

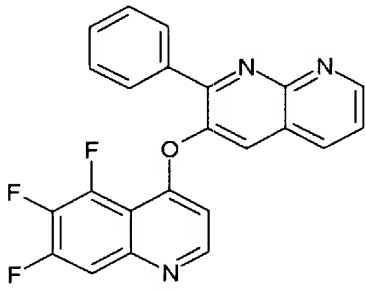
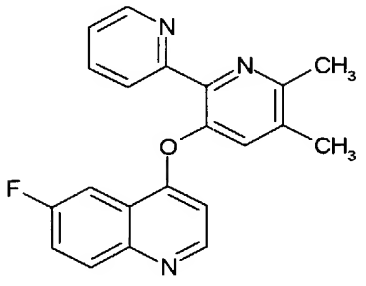
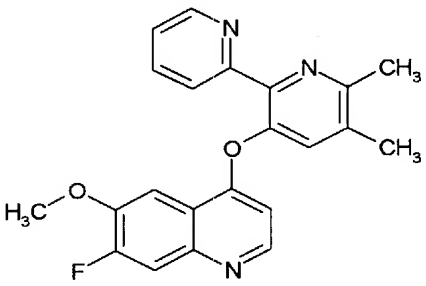
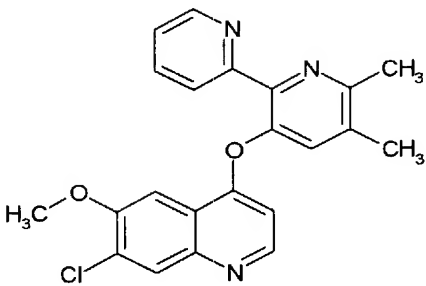
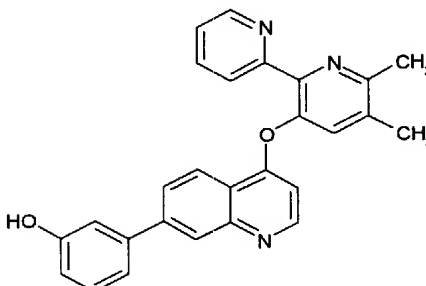
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10uM	3uM	1uM
77		99	93	
78		99	75	
81		100	97	
82		67	25	
83		99	92	

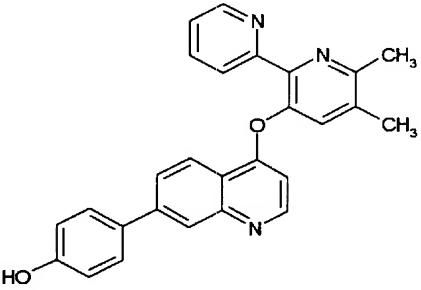
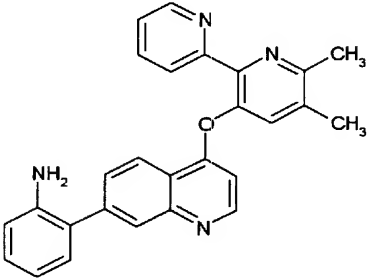
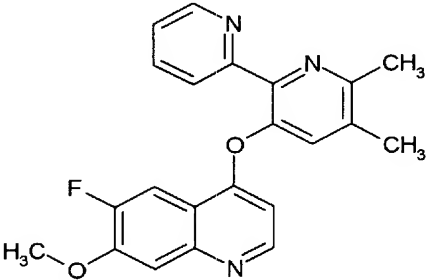
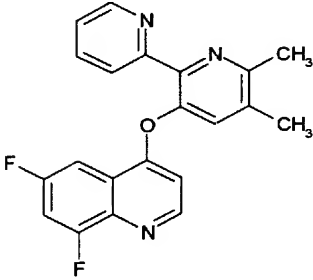
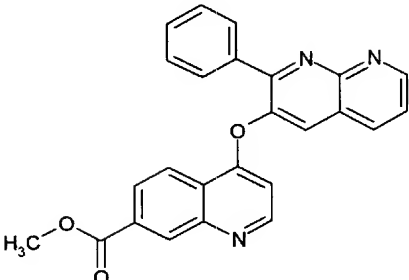
【表 1 A - 2】

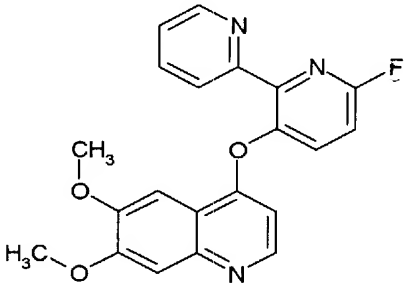
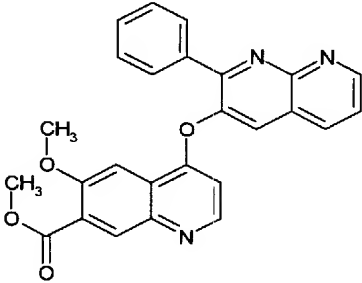
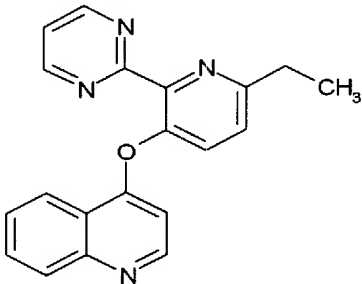
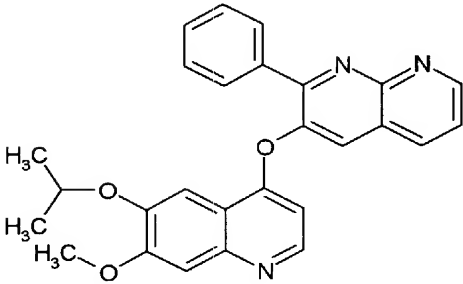
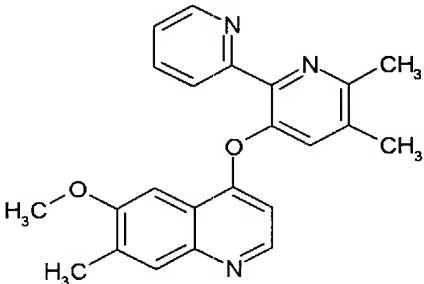
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
84		100	69	
85		97	48	
86		74	26	
88		100	90	
89		77	36	

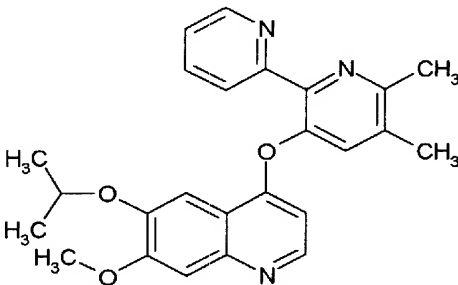
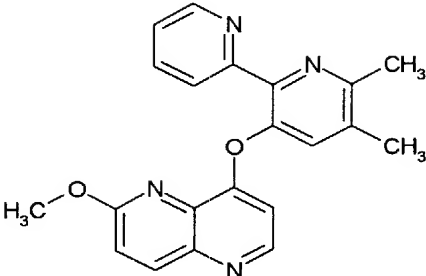
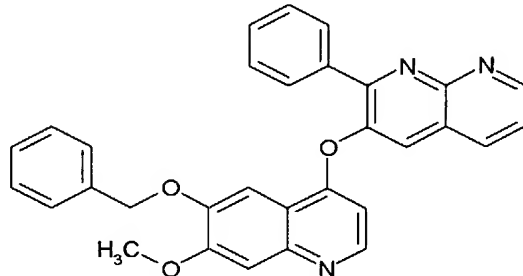
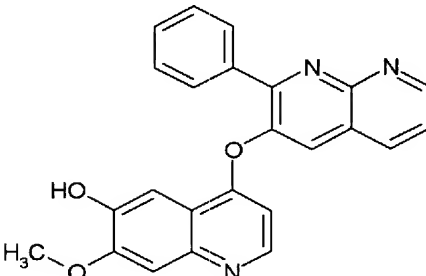
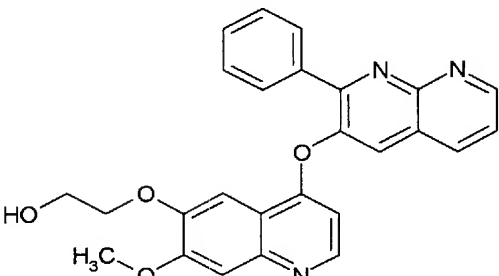
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
90		68	22	
91		100	97	
92			98	62
93		100	97	
95		85	40	

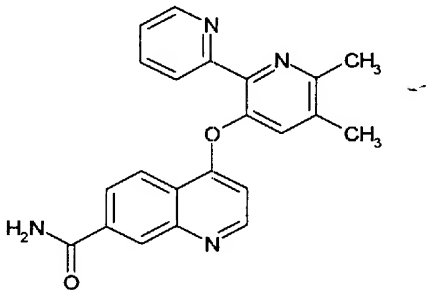
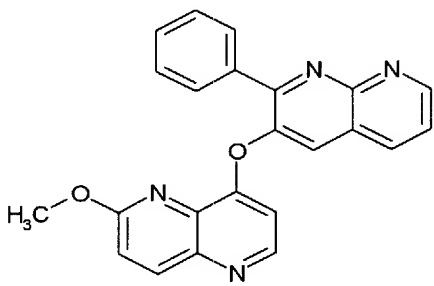
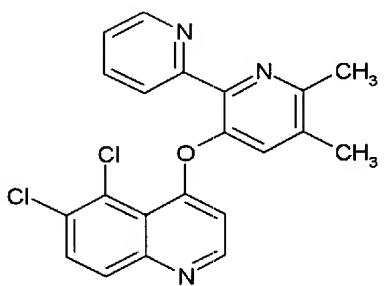
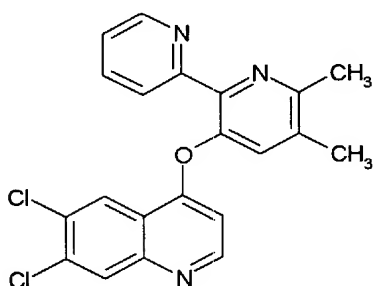
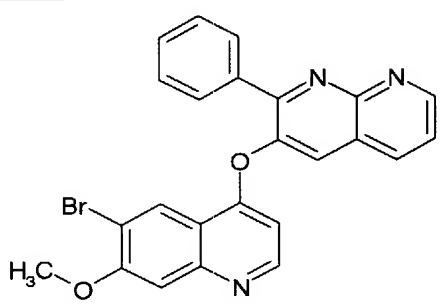
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
97		88	52	
98		100	94	
99		92	76	
100		93	56	
101		98	54	

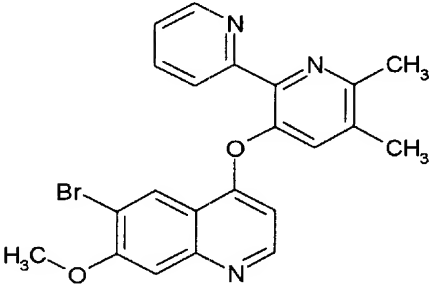
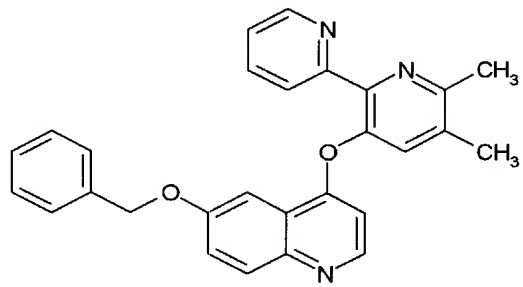
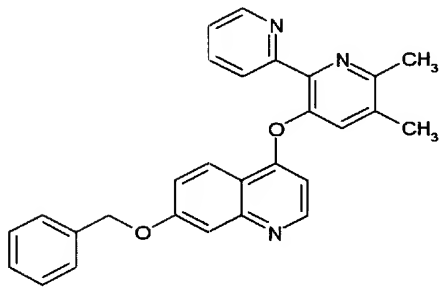
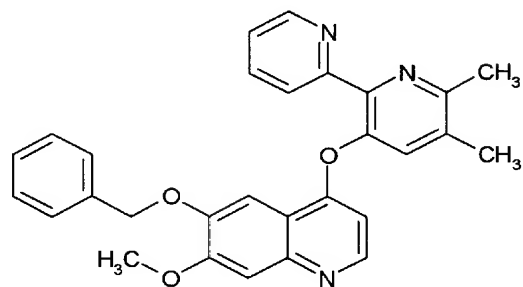
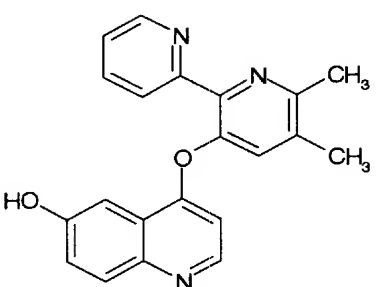
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
102		92	45	
103		100	99	
104		100	99	
105		100	100	
106		100	99	

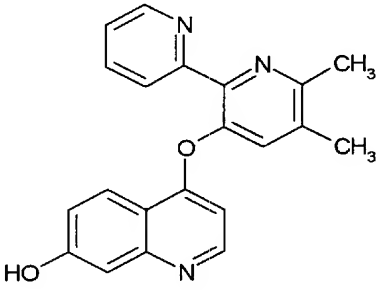
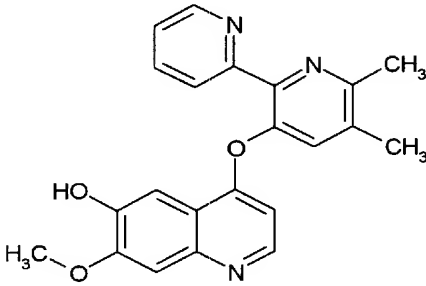
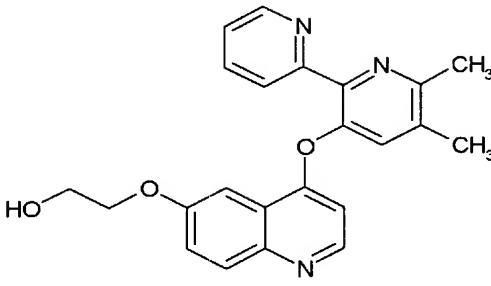
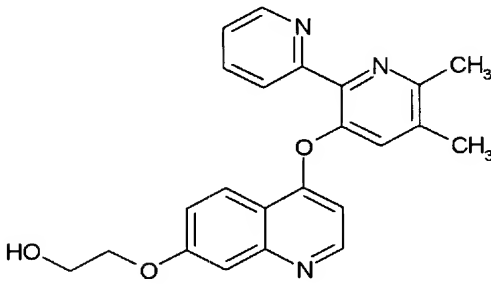
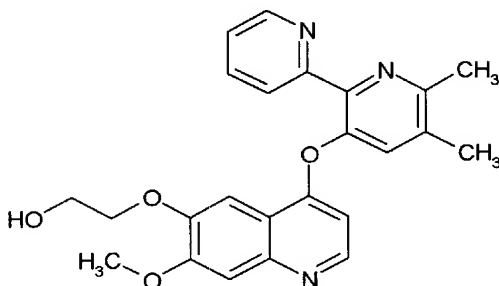
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
107		100	100	
108		100	96	
110		100	100	
111		84	43	
113		100	95	

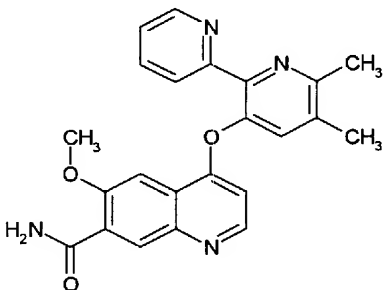
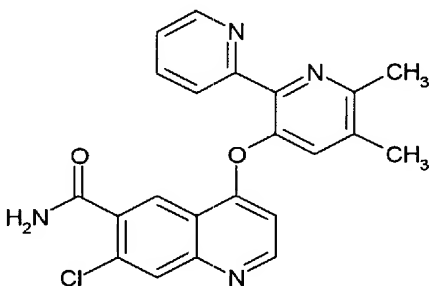
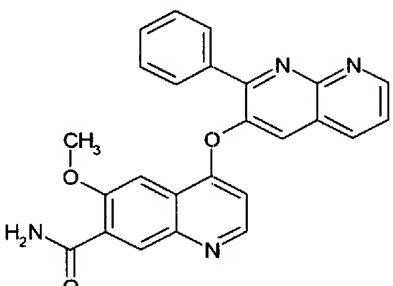
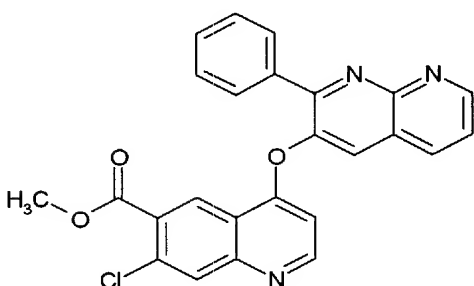
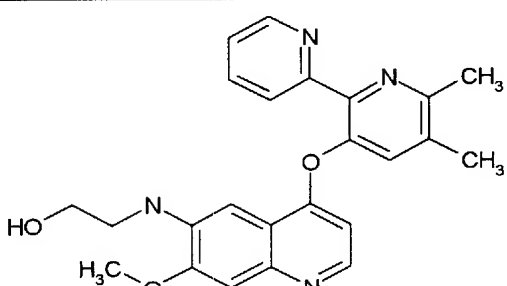
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
115		100	100	
116		100	99	
117		100	96	
118		100	100	
119		100	100	

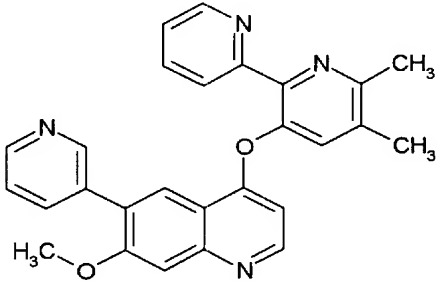
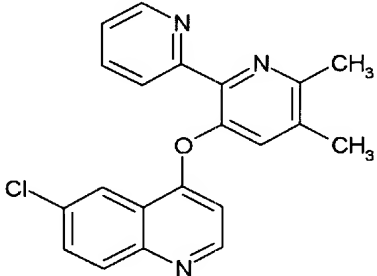
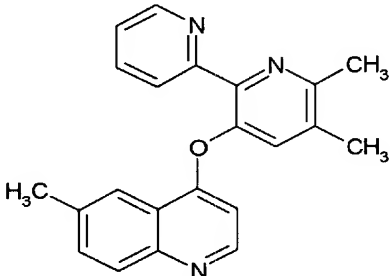
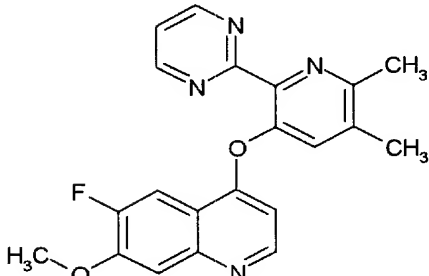
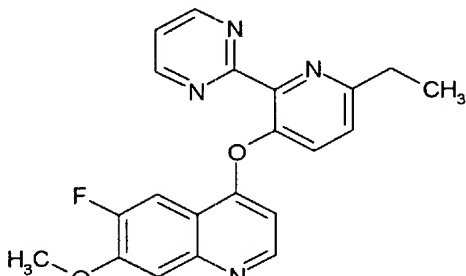
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
120		100	94	
121		100	98	
123		100	99	
124		100	99	
125		100	99	

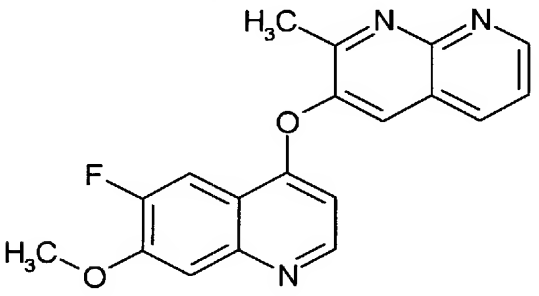
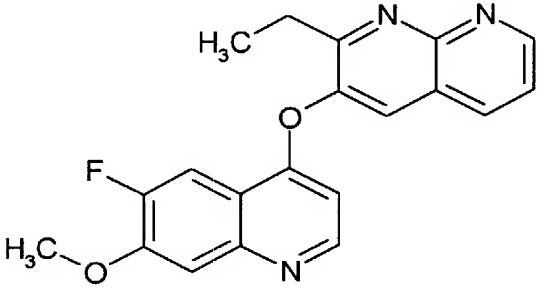
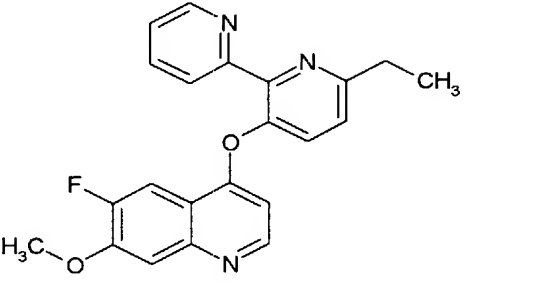
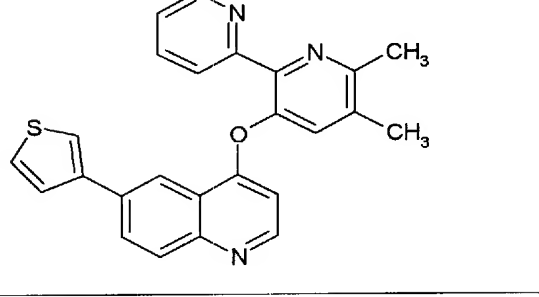
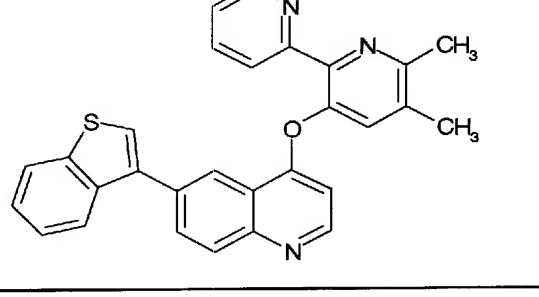
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
126		100	93	
128		100	93	
130		100	100	
131		100	99	
132		100	98	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
133		100	99	
136		100	93	
137		100	88	
138		100	98	
139		100	100	

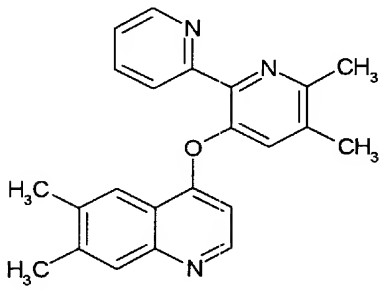
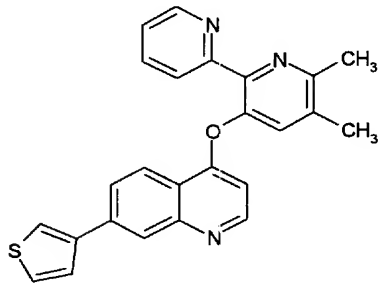
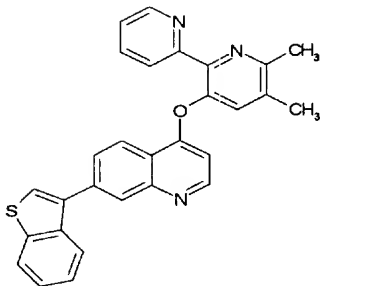
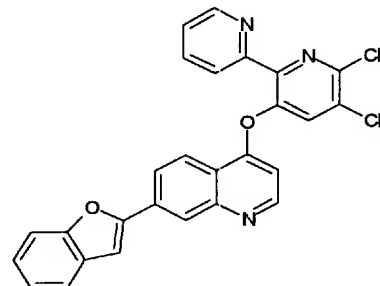
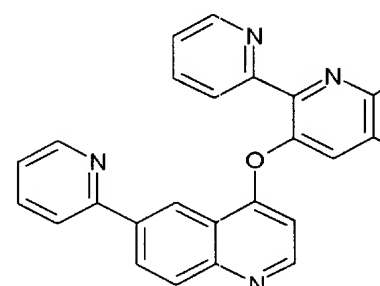
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
140		100	99	
141		100	100	
142		100	98	
143		100	100	
144		100	93	

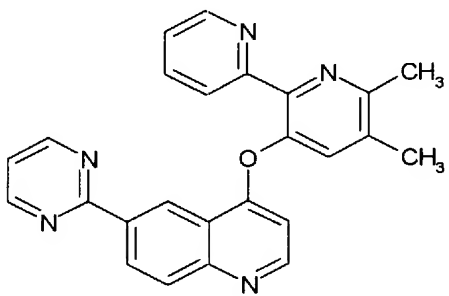
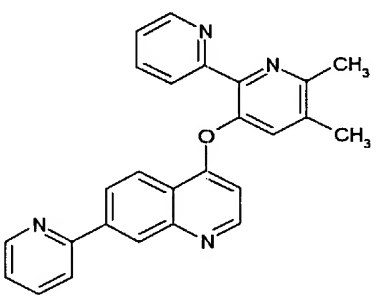
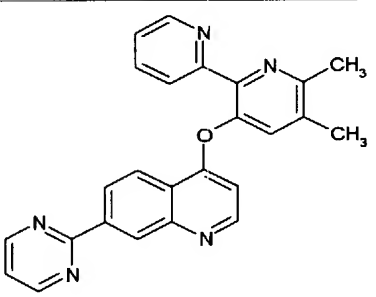
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
145		100	78	
146		95	54	
147		77	34	
148		98	58	
154		100	99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
155		100	99	
156		100	100	
157		100	99	
158		100	98	
159		100	99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
160		87	56	
161		95	68	
162		100	100	
163		100	92	
164		100	75	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
165		100	90	
166		100	78	
167		85	35	
168		100	92	
169		100	100	

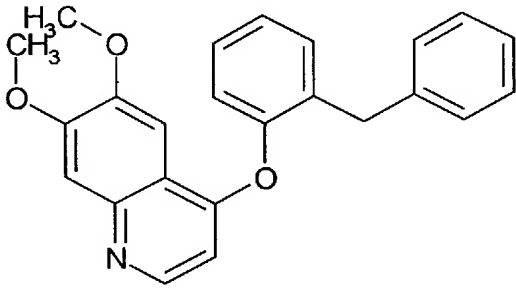
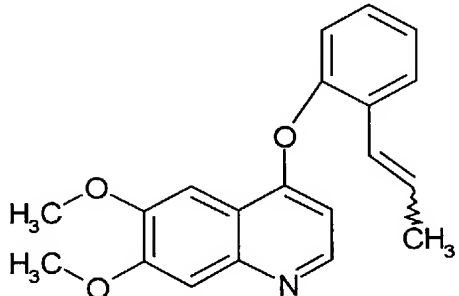
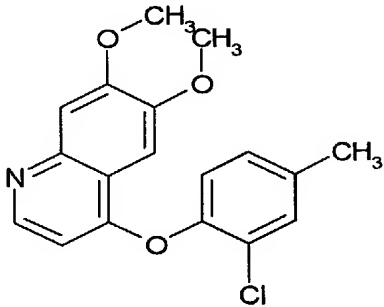
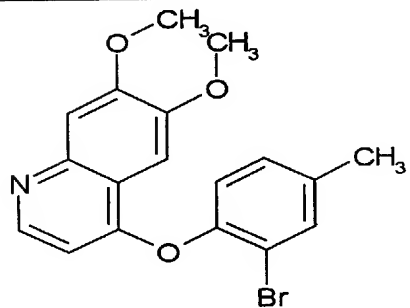
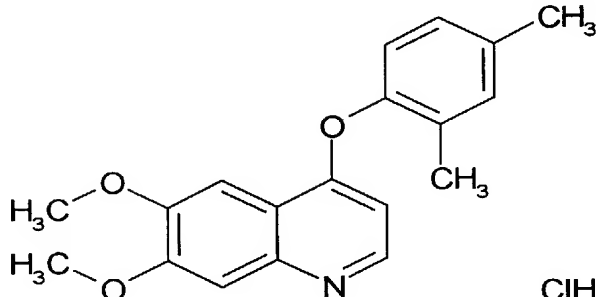
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
170		100	98	
171		100	100	
172		90	49	
173		92	57	
174		100	89	

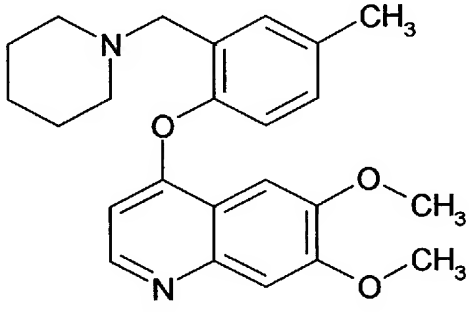
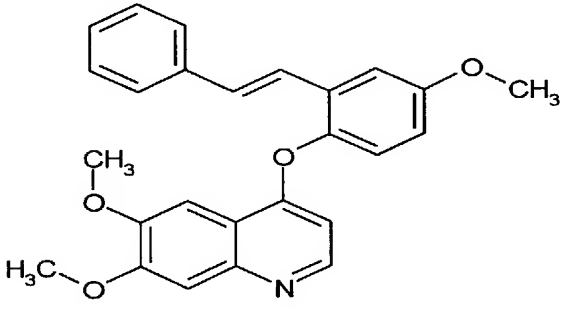
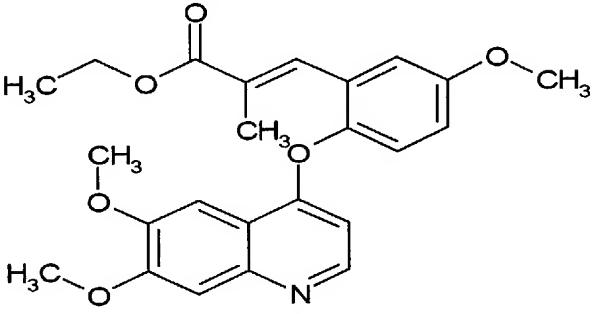
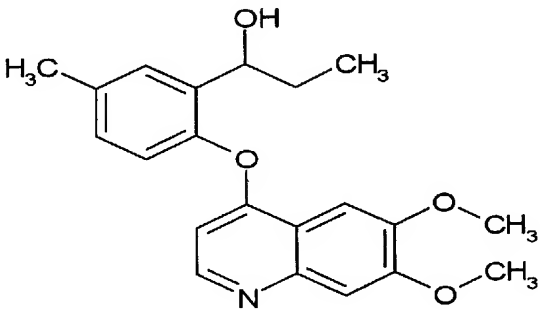
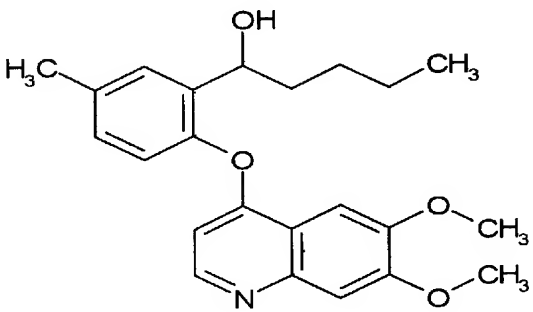
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10uM	3uM	1uM
175		100	97	
176		100	99	
177		100	98	

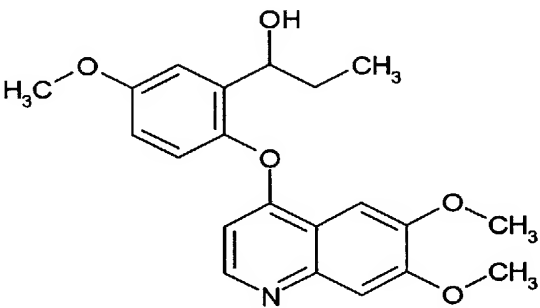
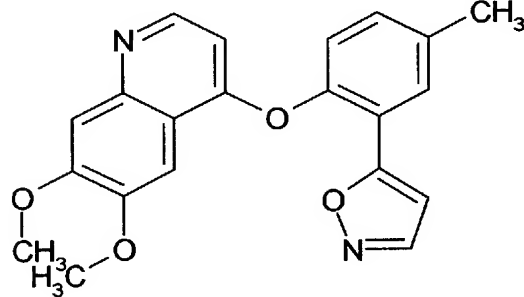
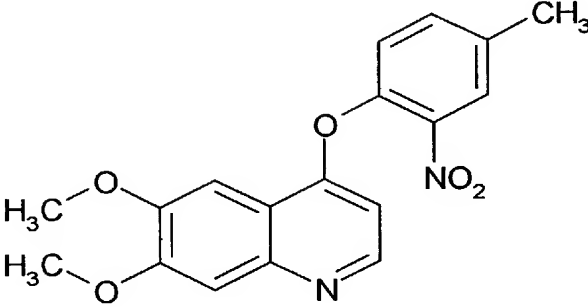
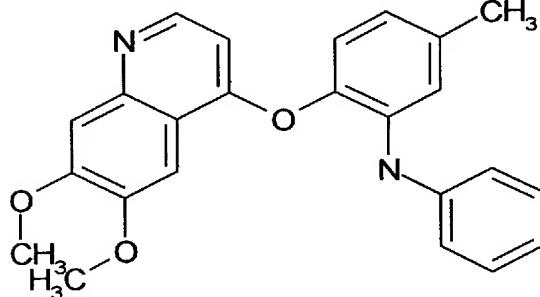
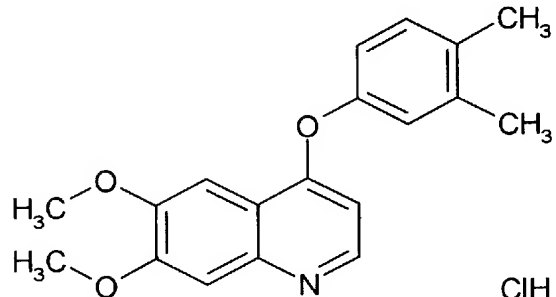
【 0 5 0 6 】

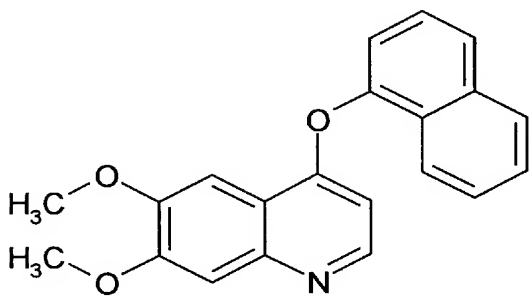
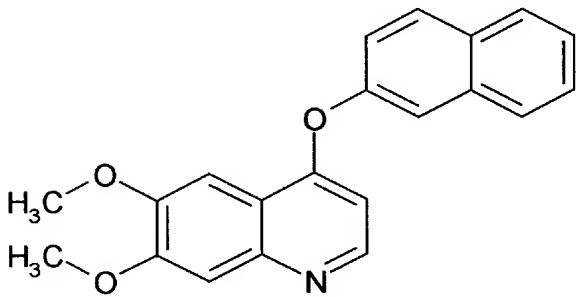
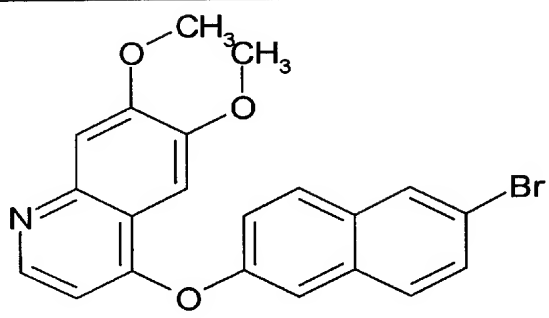
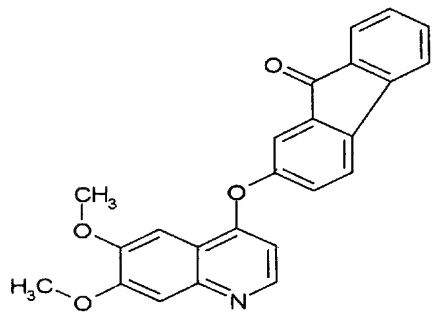
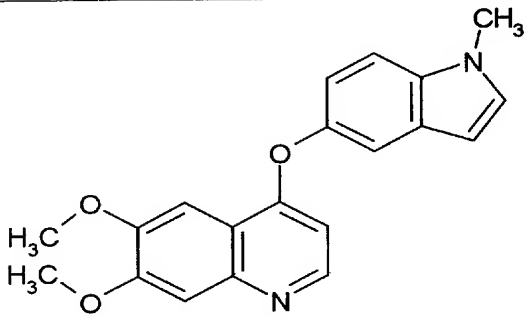
表 1 B :

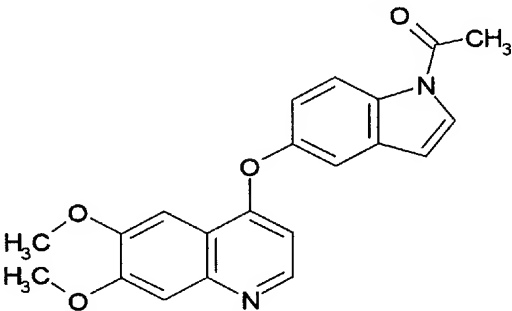
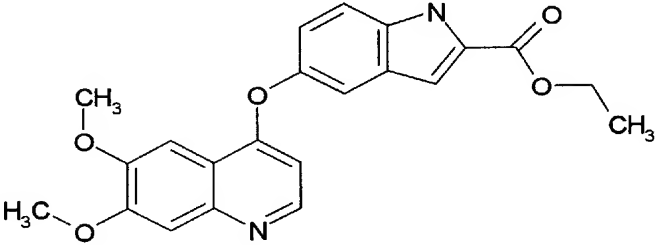
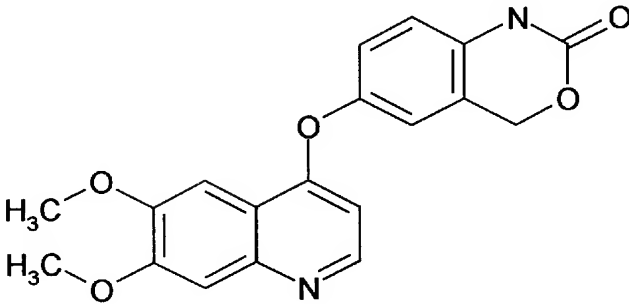
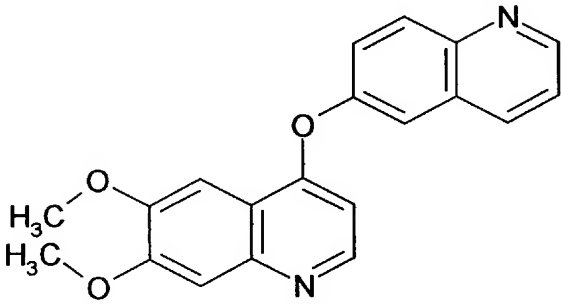
【表 1 B - 1】

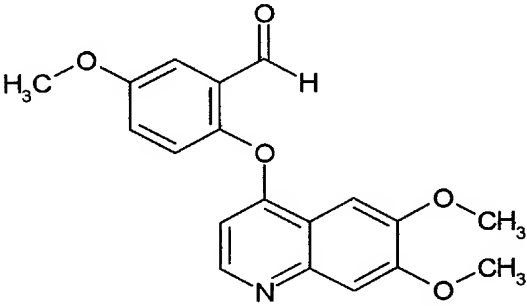
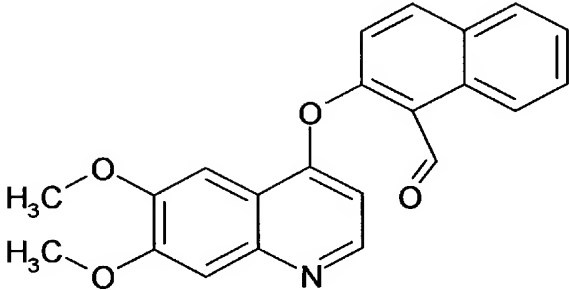
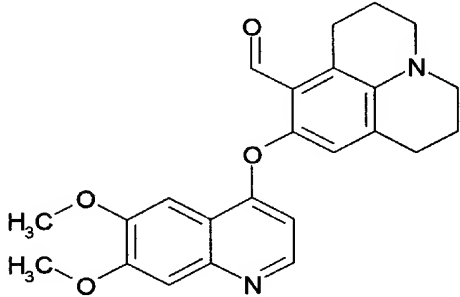
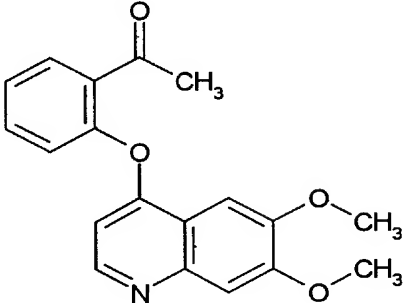
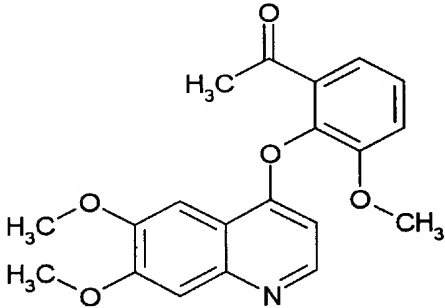
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 1		53	5
r 2		88	13
r 3		75	0
r 4		78	20
r 5	 ClH	56	13

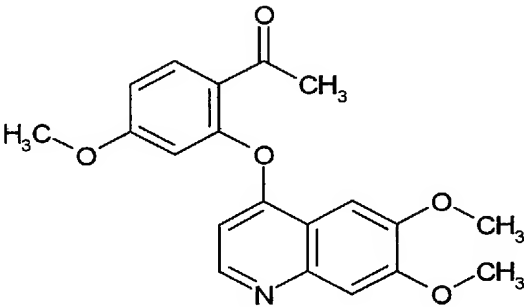
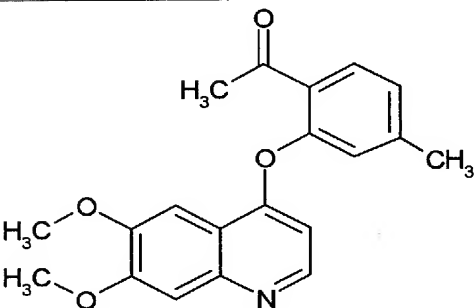
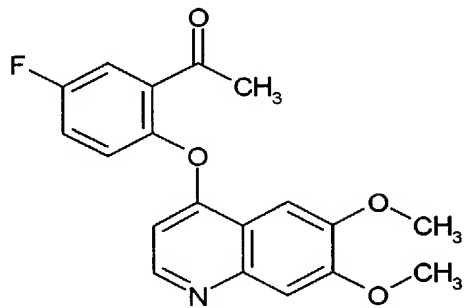
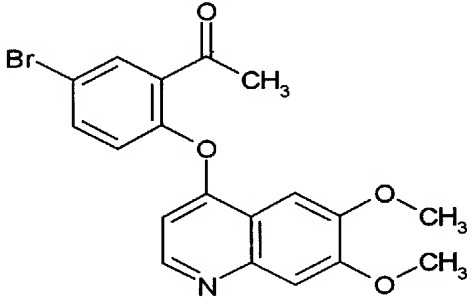
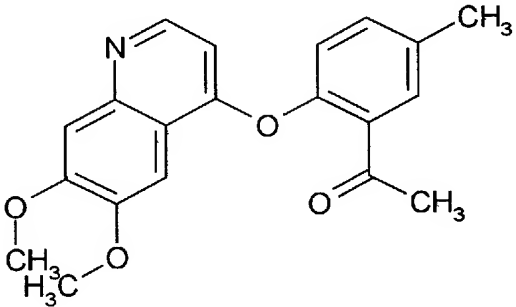
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 6		72	30
r 7		54	13
r 8		59	10
r 9		77	29
r 10		87	38

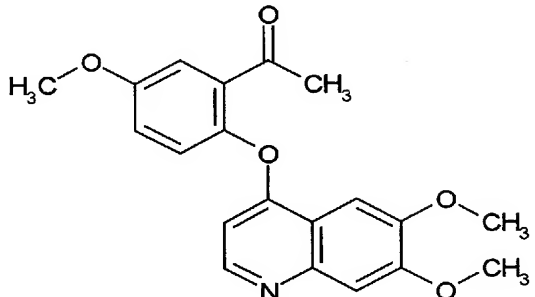
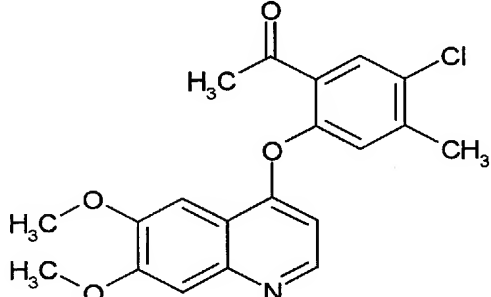
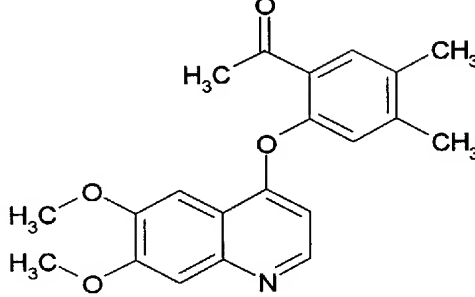
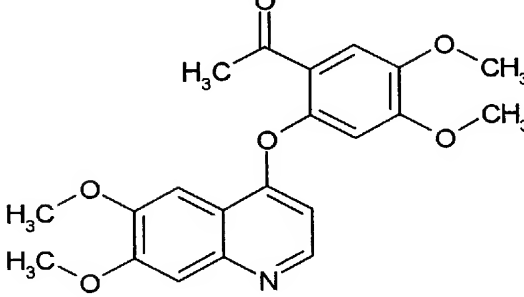
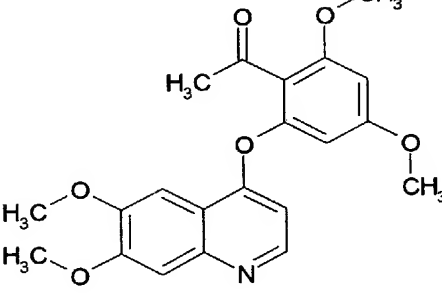
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 11		66	28
r 12		89	21
r 13		78	28
r 14		64	15
r 15	 ClH	84	41

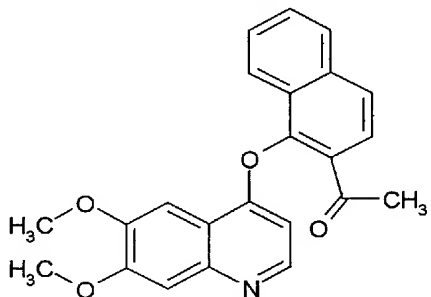
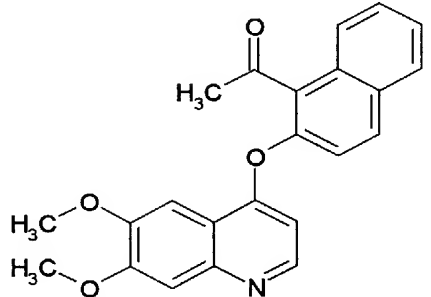
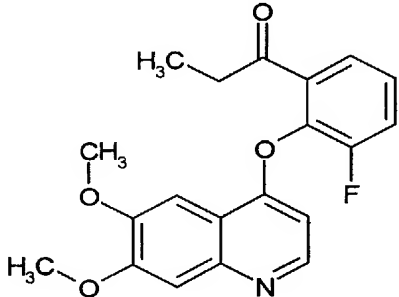
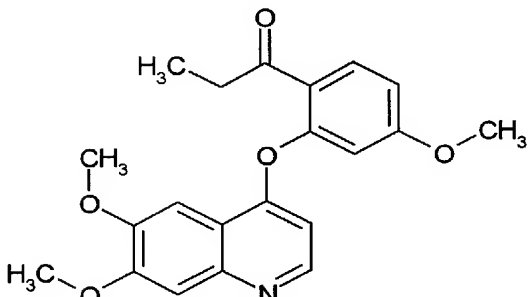
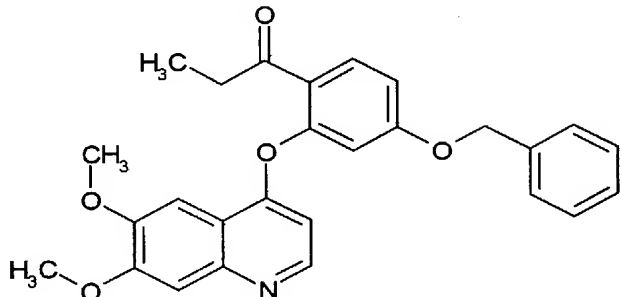
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 16		62	0
r 17		80	15
r 18		69	15
r 19		95	73
r 20		69	19

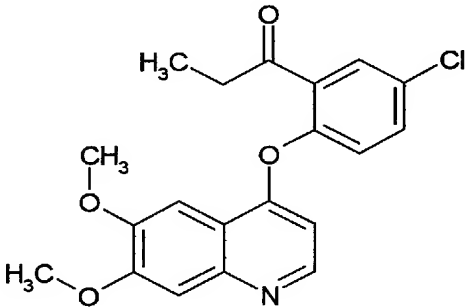
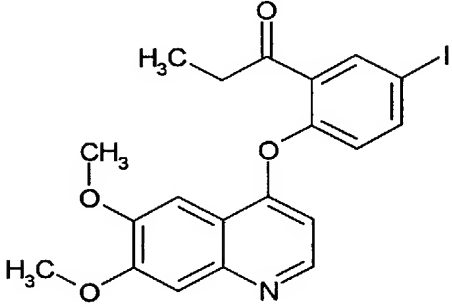
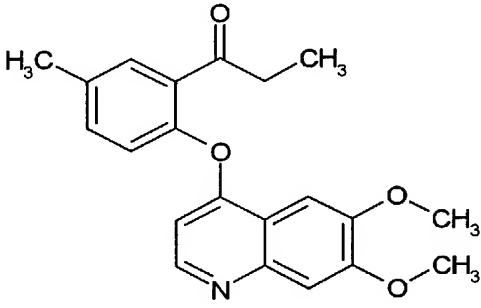
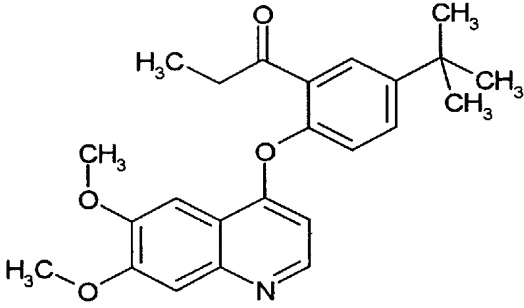
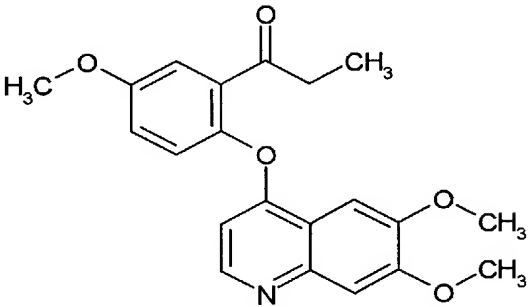
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 21		71	16
r 22		81	11
r 23		91	56
r 24		91	66
r 25			

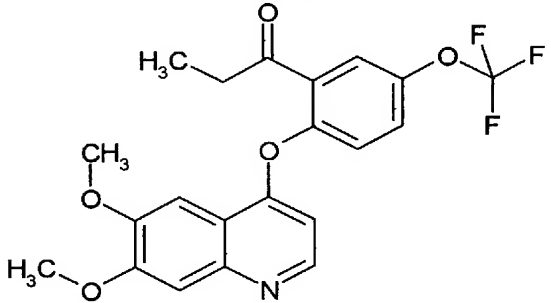
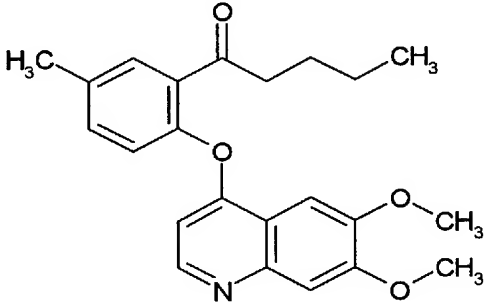
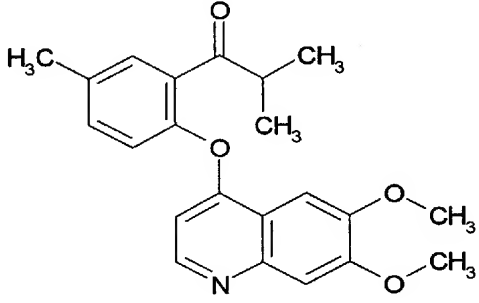
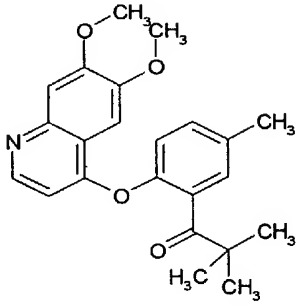
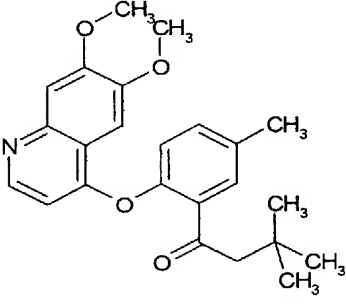
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 26		73	20
r 27		93	0
r 28		53	0
r 29		67	0
r 30		61	0

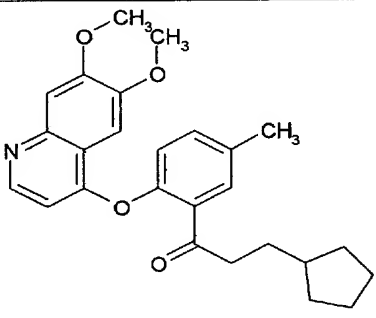
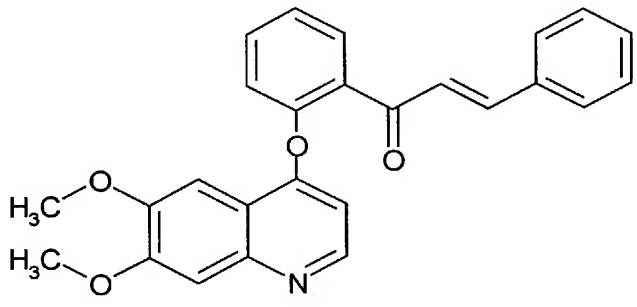
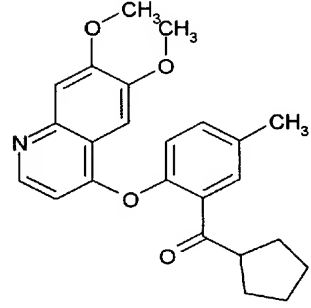
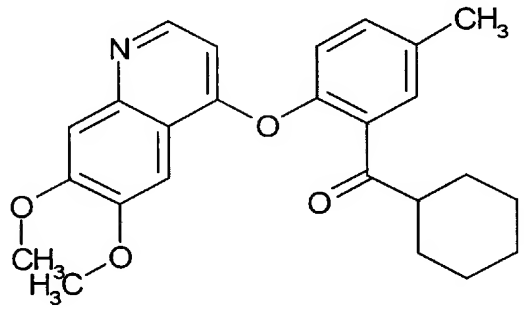
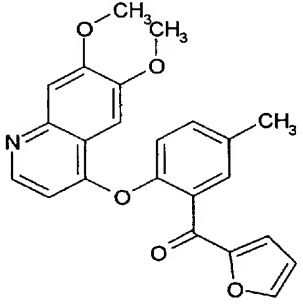
化合物	分子構造	TGFβ 阻害率(%)	
		10 μM	3 μM
r 31		98	49
r 32		98	81
r 33		94	27
r 34		78	0
r 35		89	49

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 36		100	95
r 37		100	94
r 38		100	98
r 39		91	0
r 40		83	12

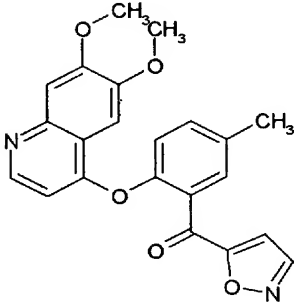
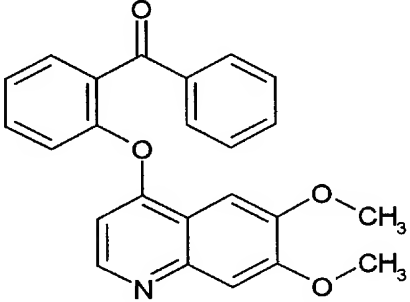
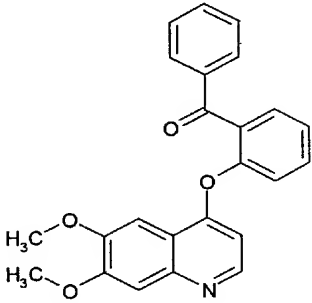
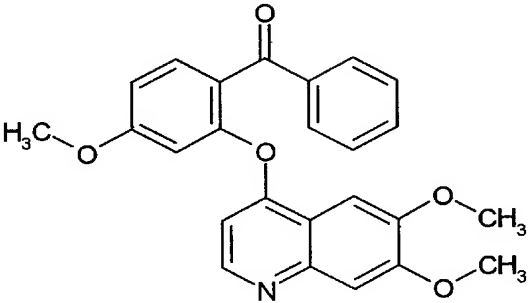
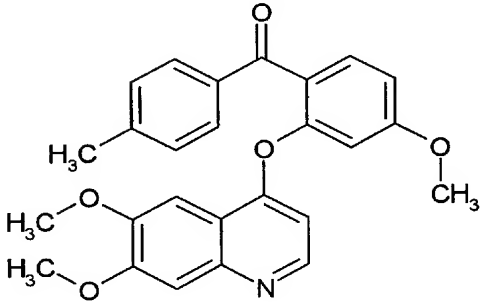
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 41		97	57
r 42		93	90
r 43		66	0
r 44		100	97
r 45		67	0

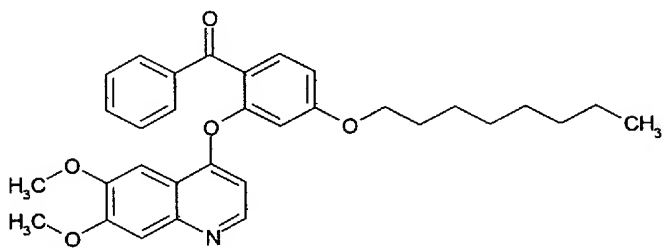
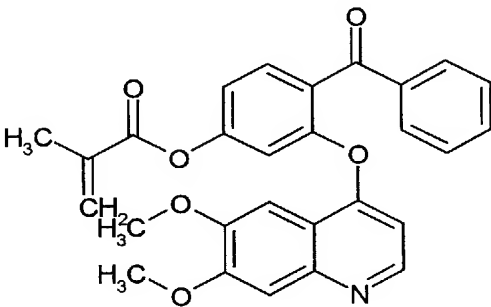
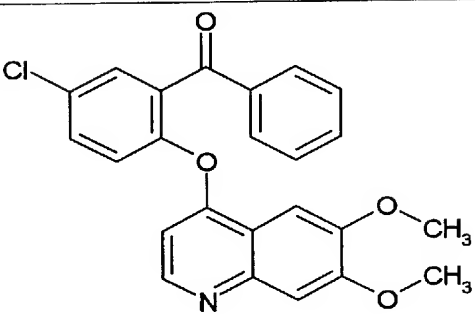
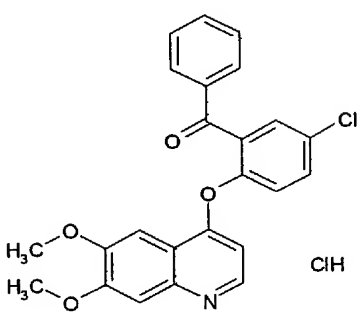
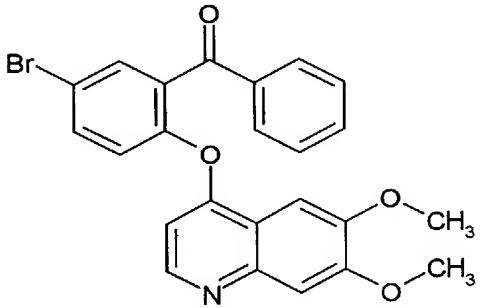
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 46		100	70
r 47		98	45
r 48		100	98
r 49		62	0
r 50		100	100

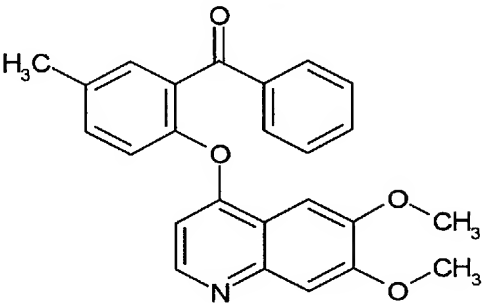
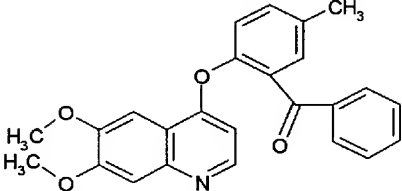
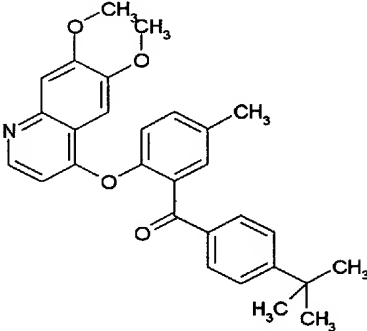
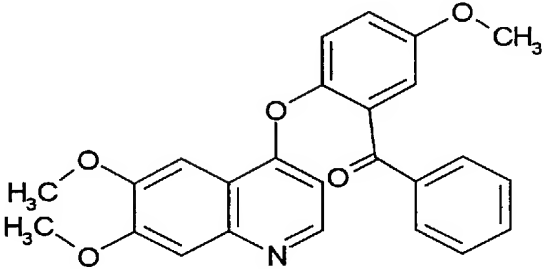
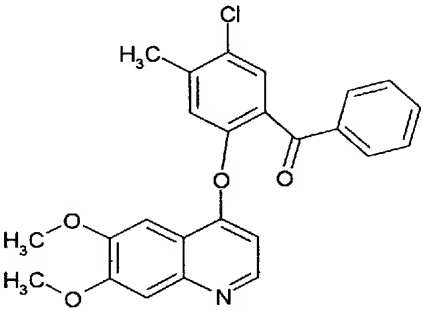
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 51		99	71
r 52		100	97
r 53		100	97
r 54		73	13
r 55		98	53

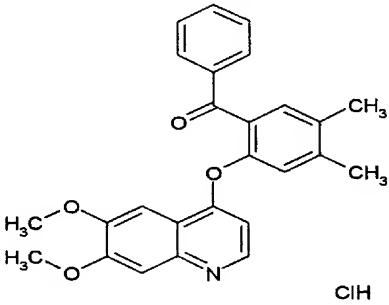
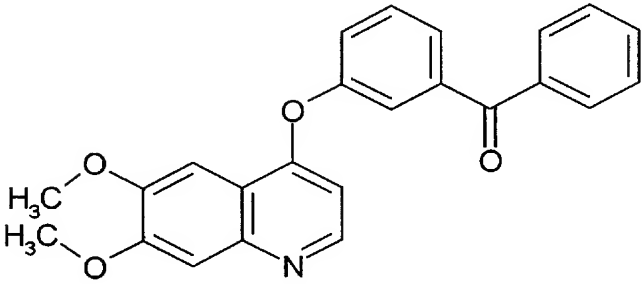
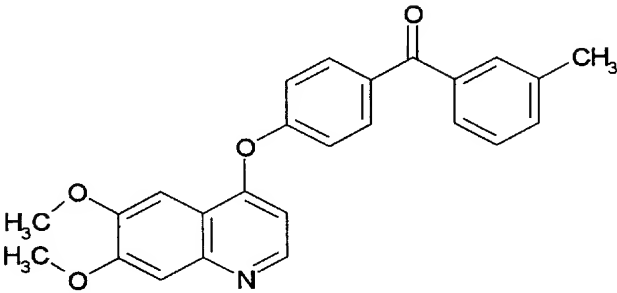
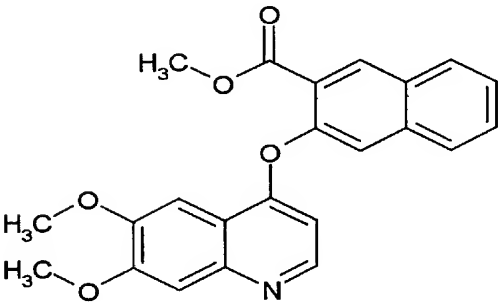
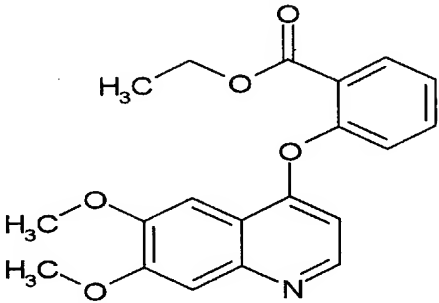
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 56		84	0
r 57		55	10
r 58		100	90
r 59		99	65
r 60		98	63

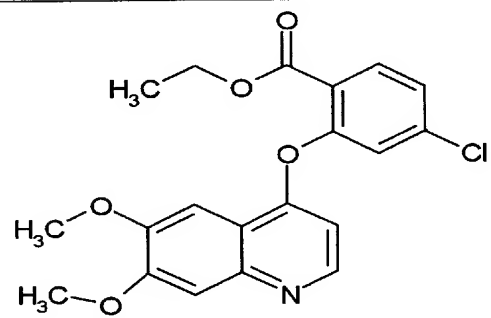
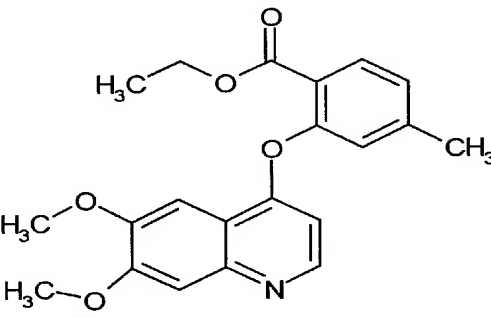
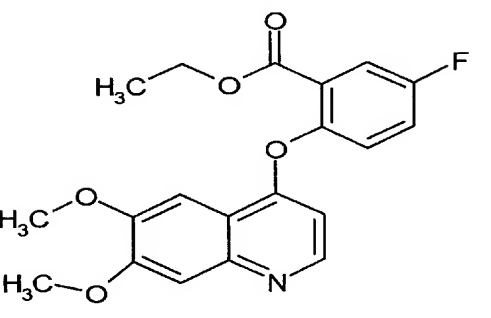
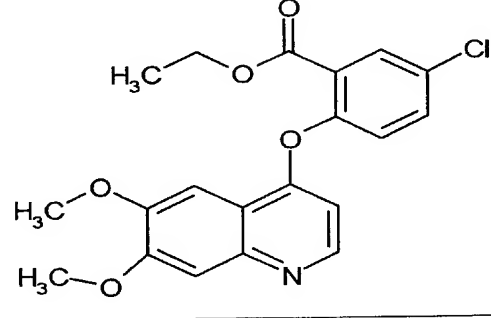
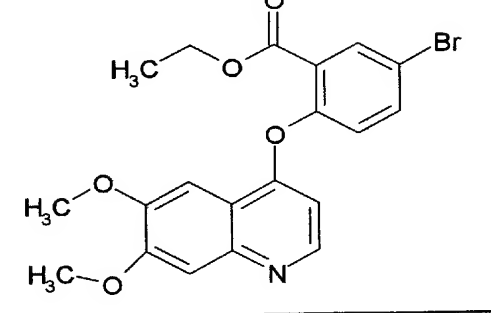
【表 1 B - 2】

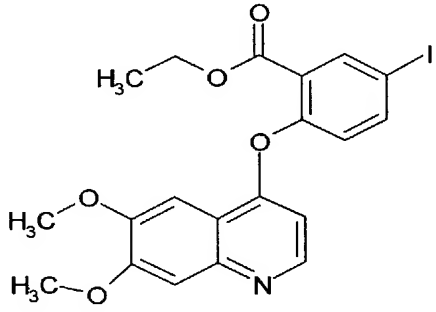
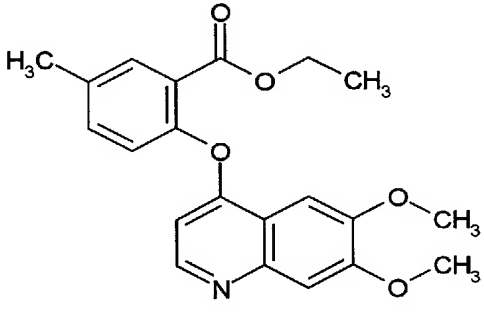
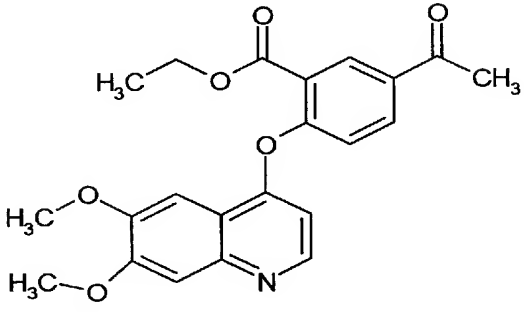
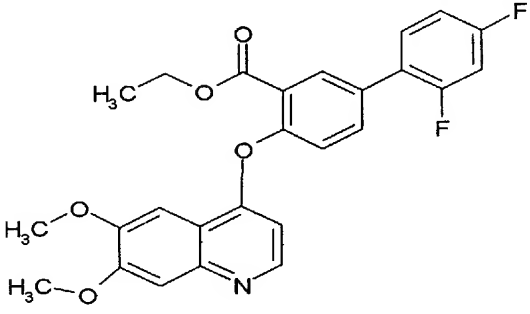
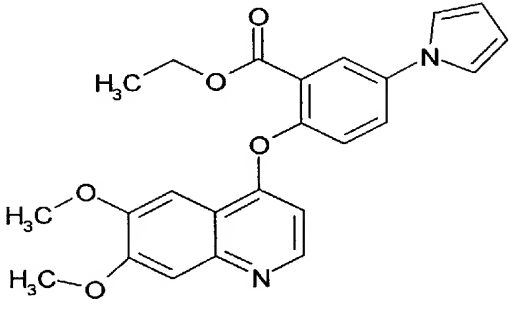
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 61		98	61
r 62		85	43
r 63	 ClH	91	57
r 64		98	67
r 65		100	58

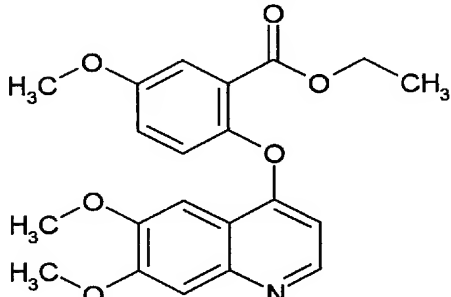
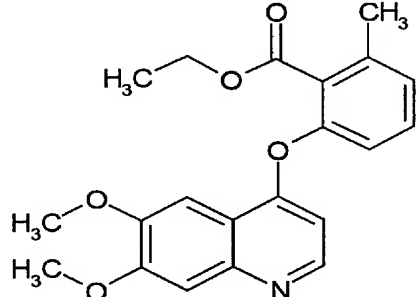
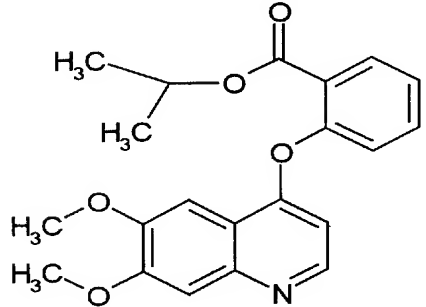
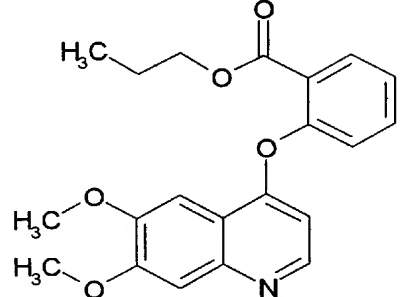
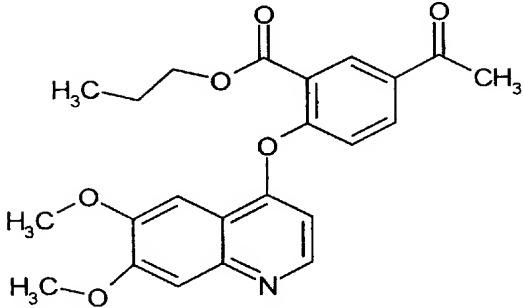
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 66		86	22
r 67		93	4
r 68		100	89
r 69		100	100
r 70		100	73

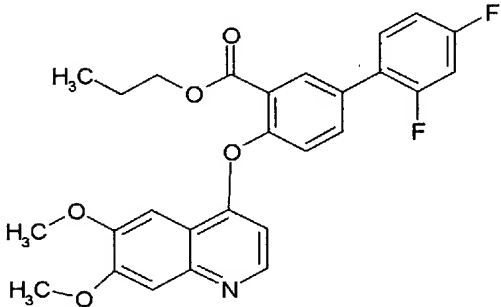
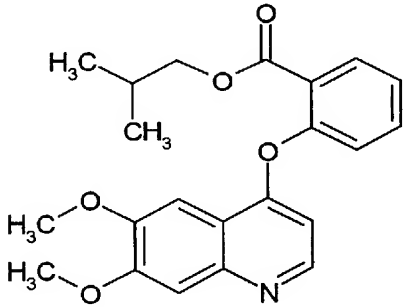
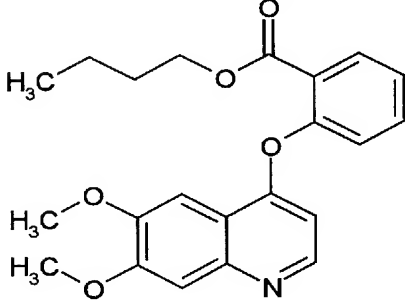
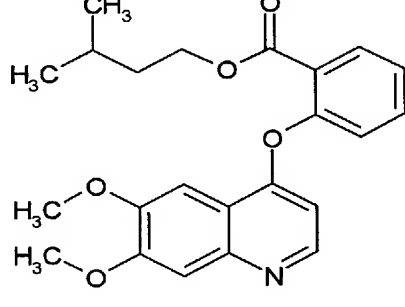
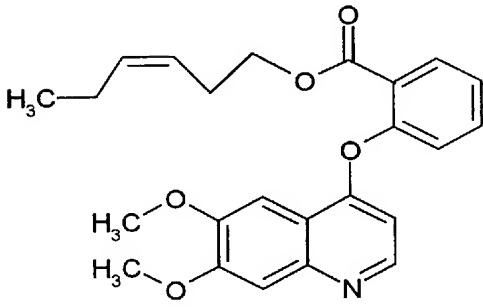
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 71		100	79
r 72	 <p>ClH</p>	100	98
r 73		81	24
r 74		84	27
r 75		100	97

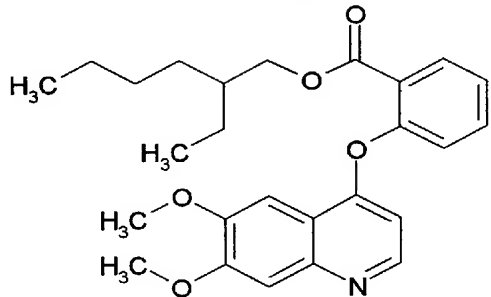
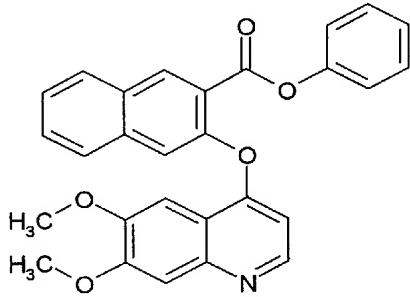
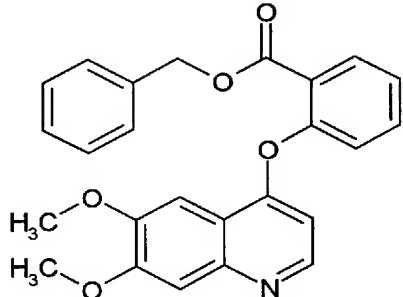
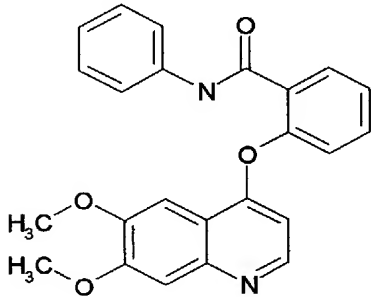
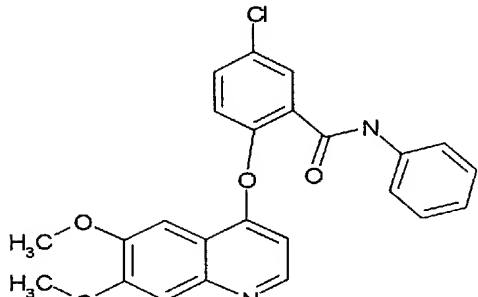
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 76	 ClH	100	95
r 77		46	0
r 78		57	0
r 79		100	97
r 80		95	62

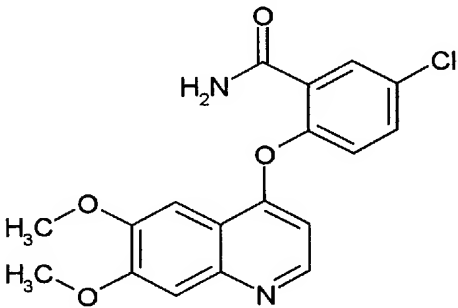
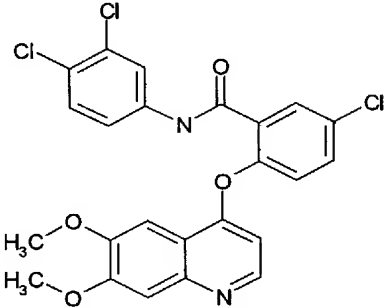
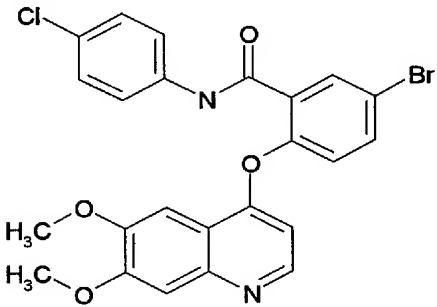
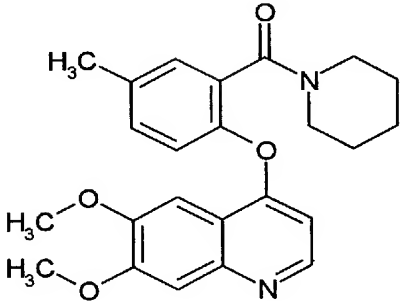
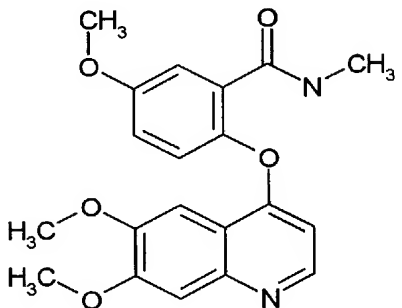
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 81		100	91
r 82		99	90
r 83		81	41
r 84		100	84
r 85		100	87

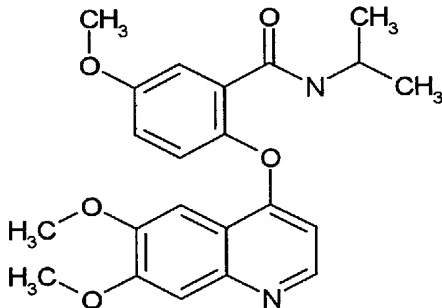
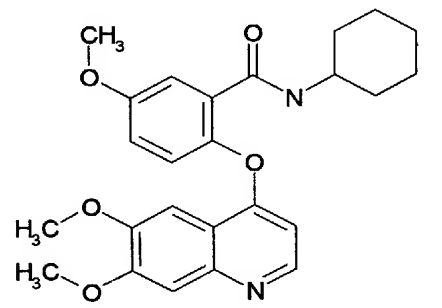
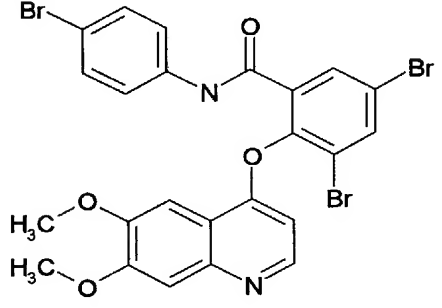
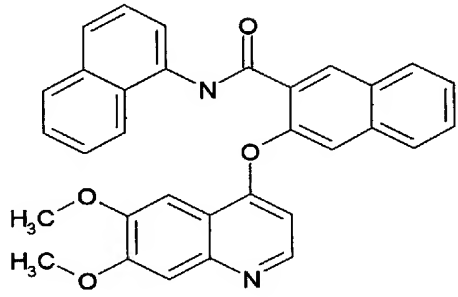
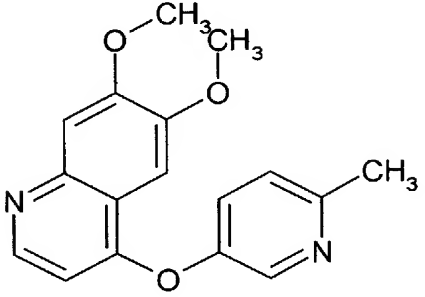
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 86		99	68
r 87		99	84
r 88		94	70
r 89		63	20
r 90		95	54

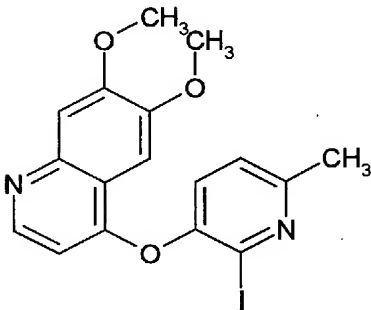
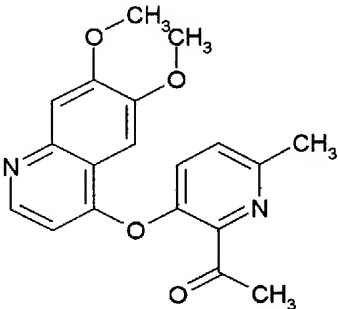
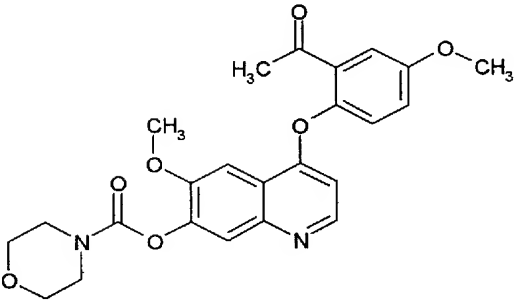
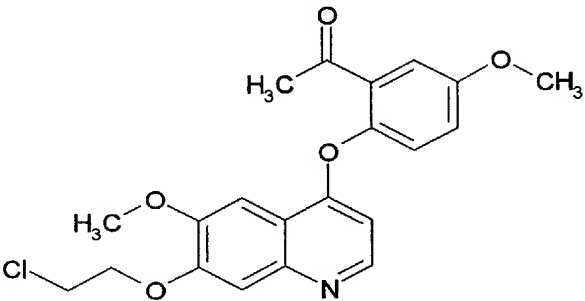
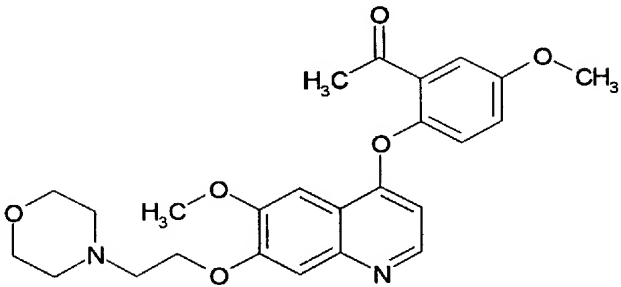
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 91		100	96
r 92		82	25
r 93		88	44
r 94		97	39
r 95		96	67

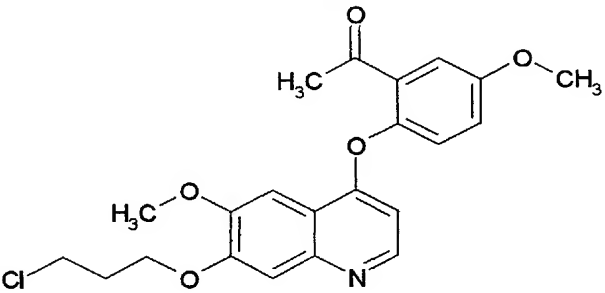
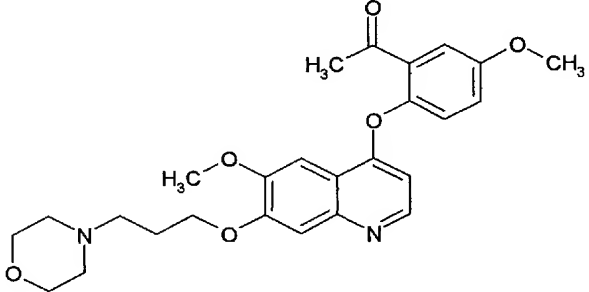
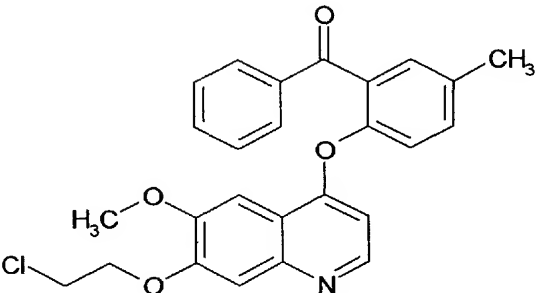
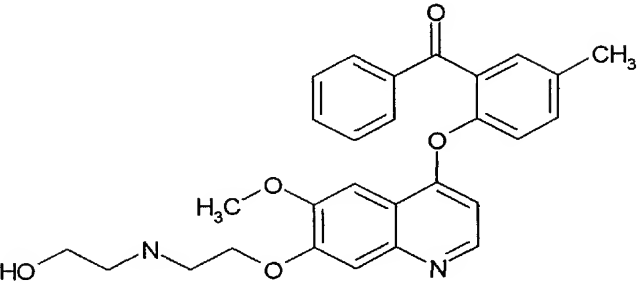
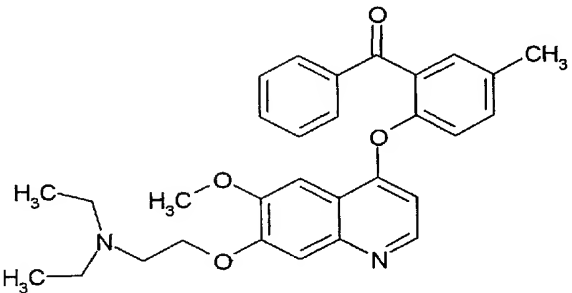
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 96		65	19
r 97		92	14
r 98		93	4
r 99		92	7
r 100		82	0

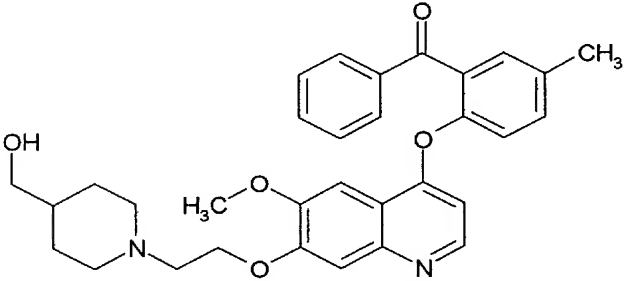
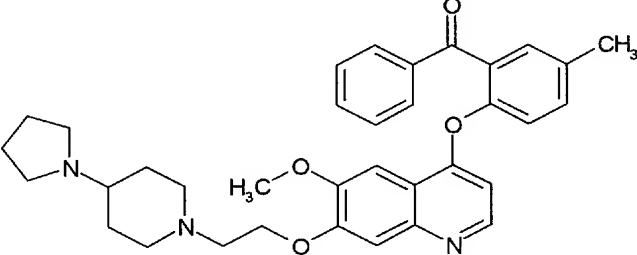
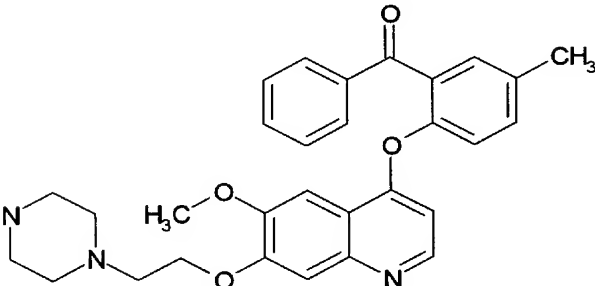
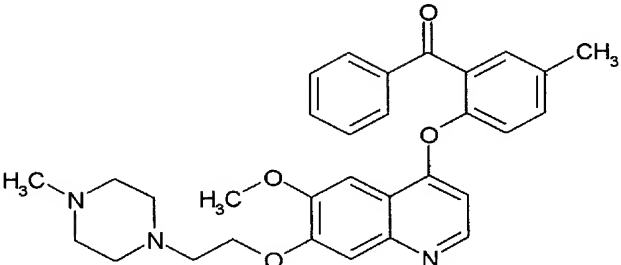
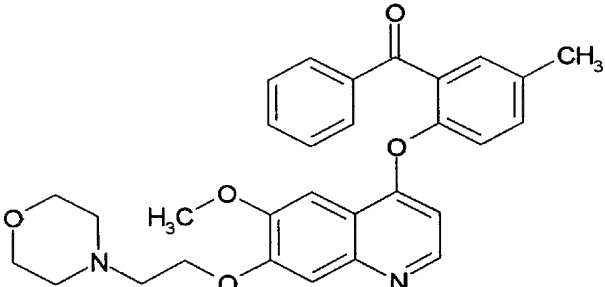
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 101		64	0
r 102		95	33
r 103		84	20
r 104		58	0
r 105		88	17

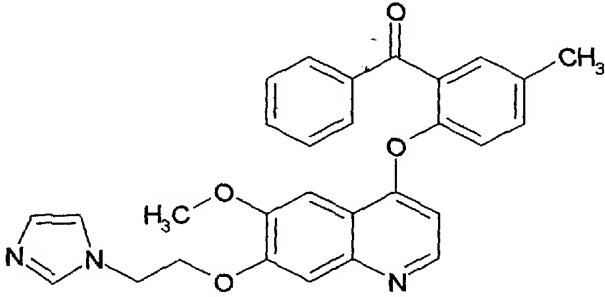
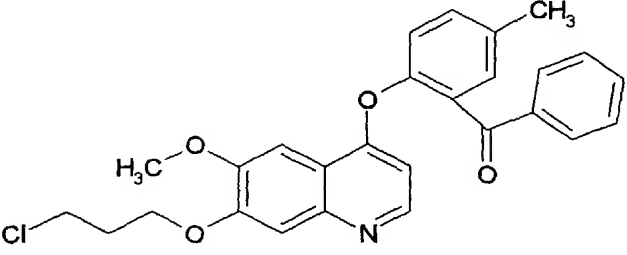
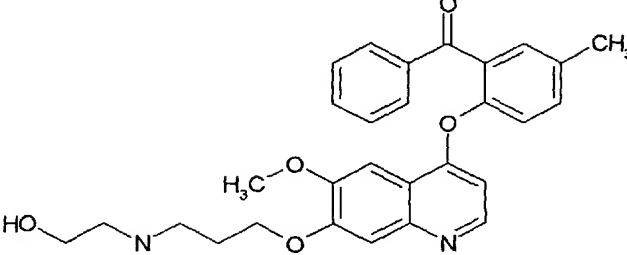
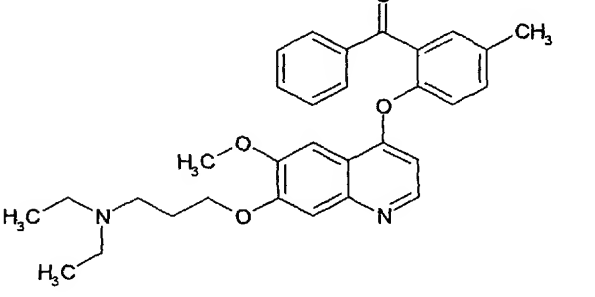
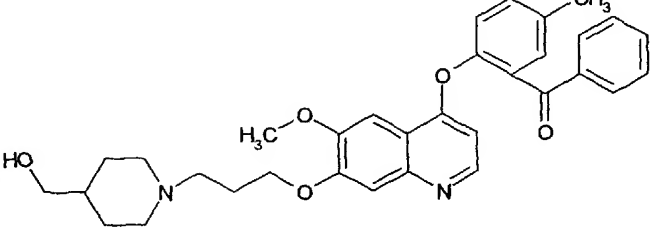
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 106		80	9
r 107		82	0
r 108		73	0
r 109		66	5
r 110		93	55

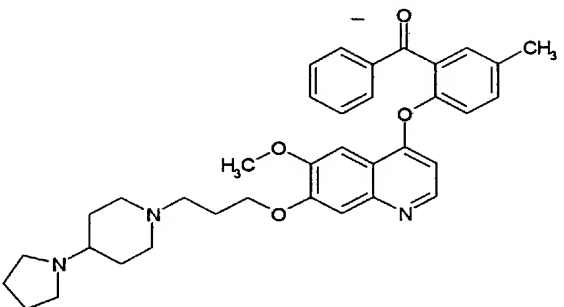
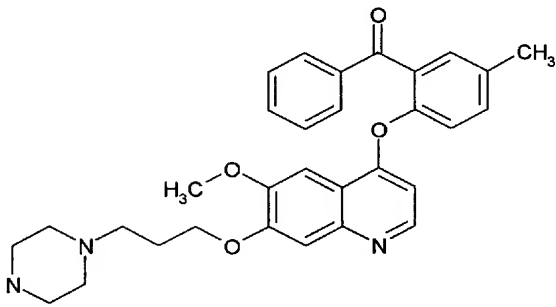
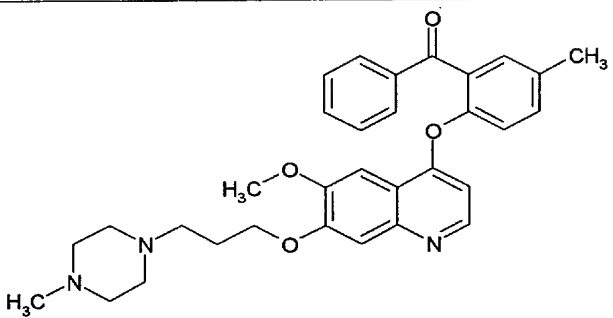
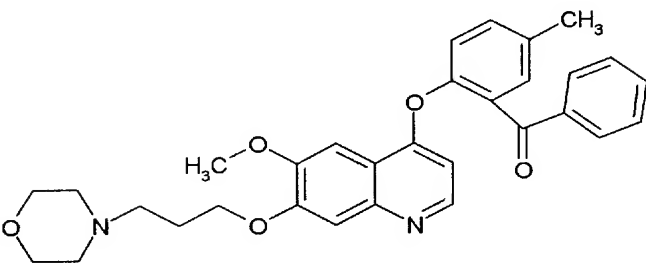
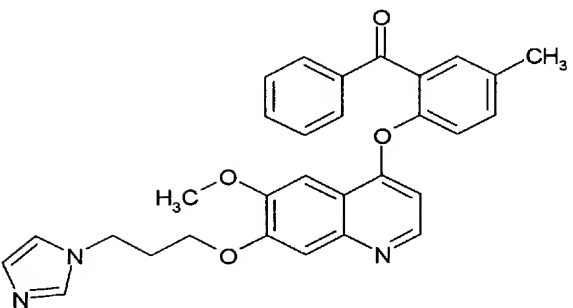
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 111		92	29
r 112		91	44
r 113		96	0
r 114		96	0
r 115		97	74

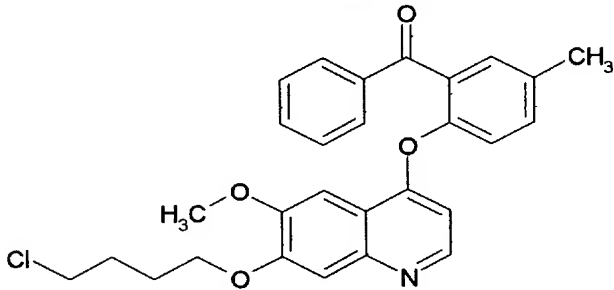
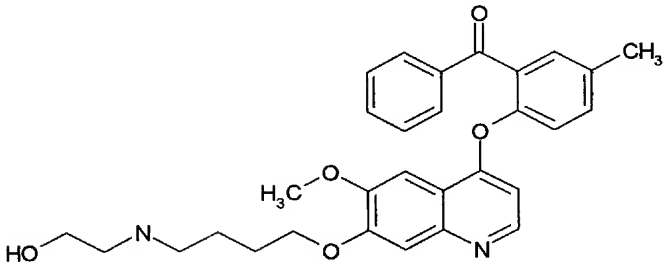
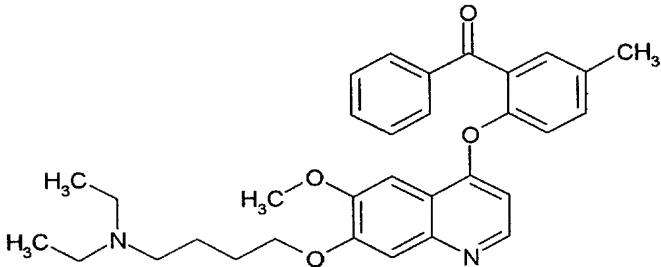
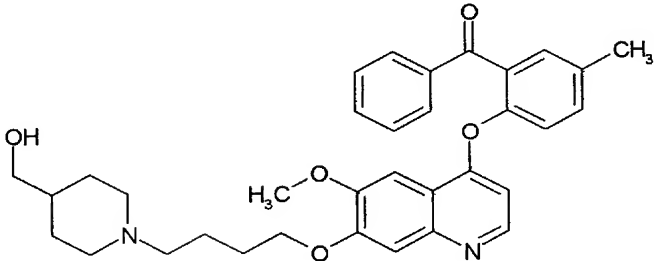
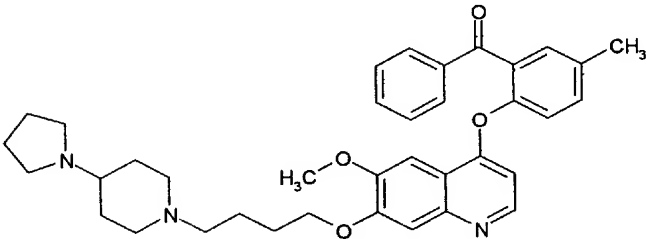
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 116		100	99
r 117		98	84
r 118		100	97
r 119		97	96
r 120		100	94

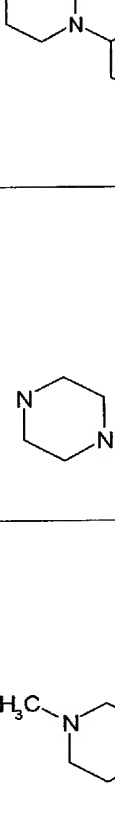

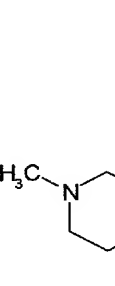
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 121		100	100
r 122		100	100
r 123		100	98
r 124		100	99
r 125		100	98

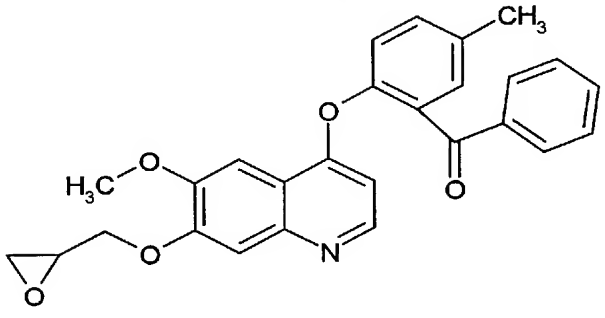
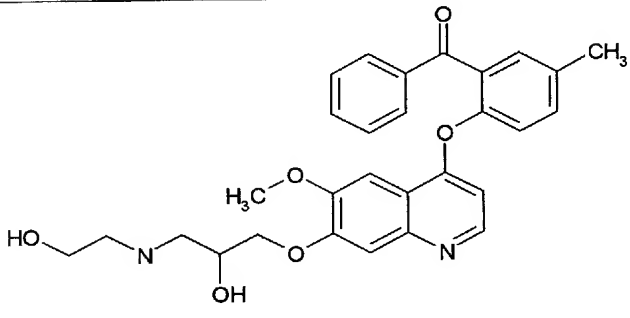
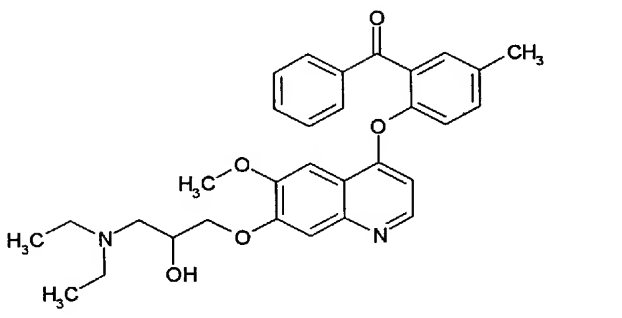
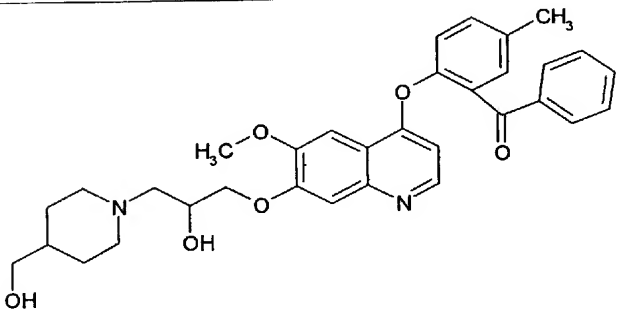
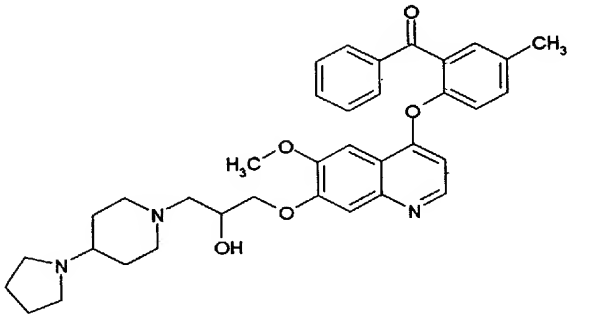
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 126		100	100
r 127		100	99
r 128		100	100
r 129		100	100
r 130		100	90

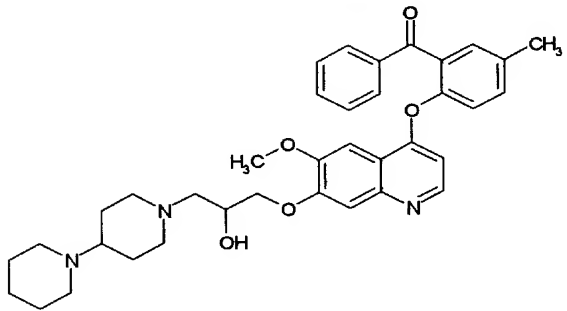
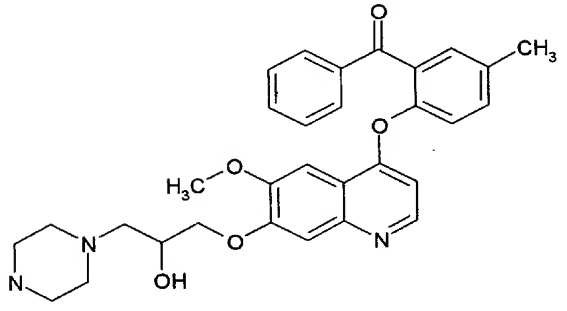
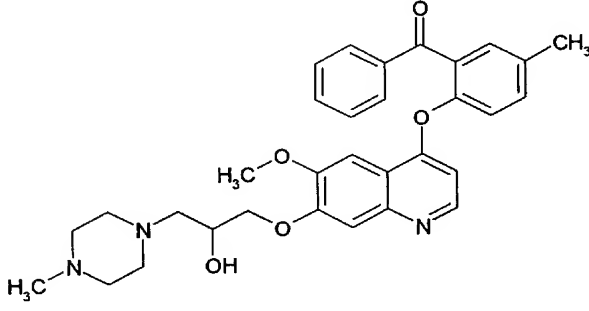
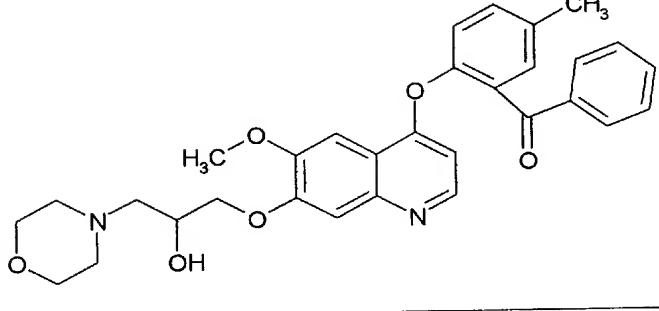
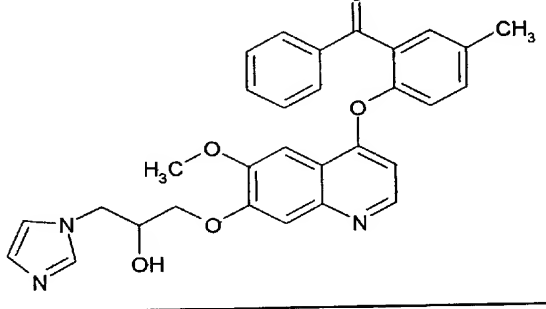
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 131		100	96
r 132		99	72
r 133		100	100
r 134		100	100
r 135		100	100

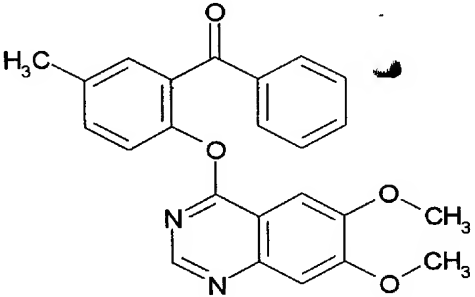
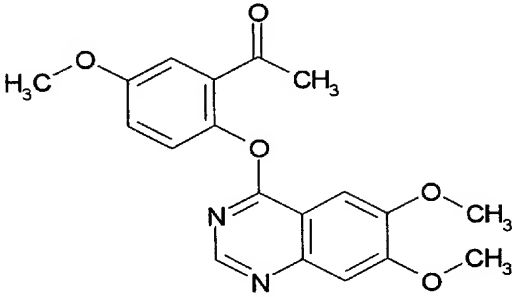
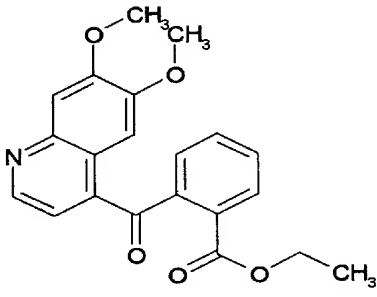
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 136		100	90
r 137		100	100
r 138		100	96
r 139		100	99
r 140		100	85

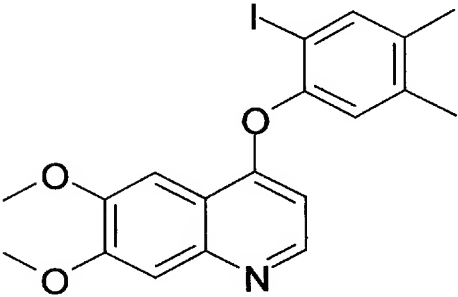
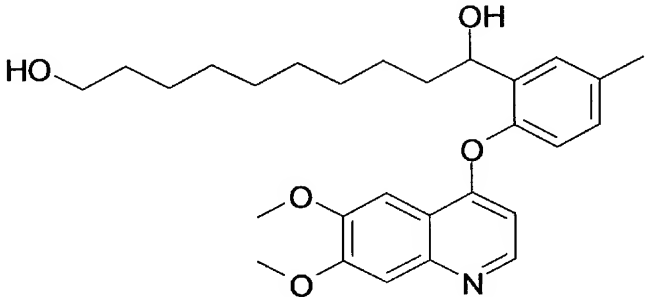
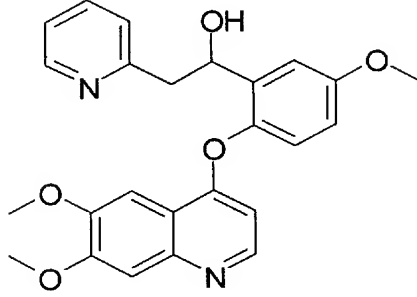
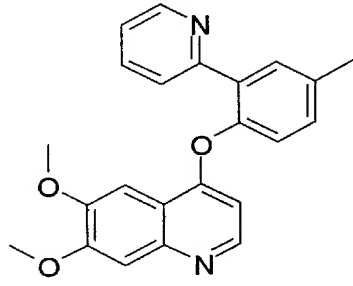
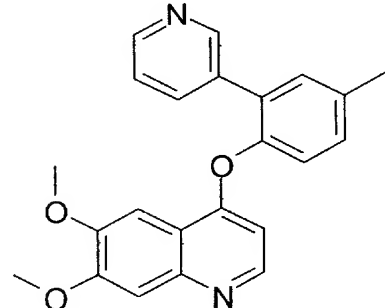
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 141		89	55
r 142		100	100
r 143		100	97
r 144		100	99
r 145		100	87

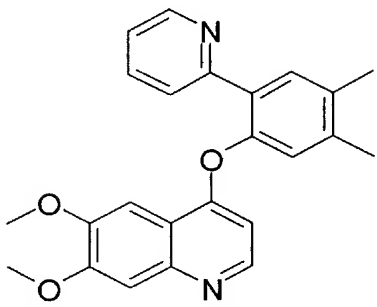
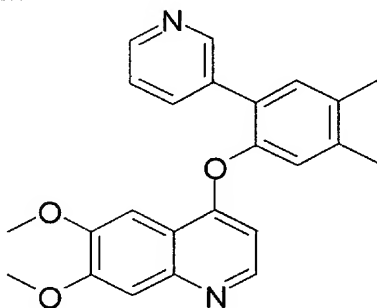
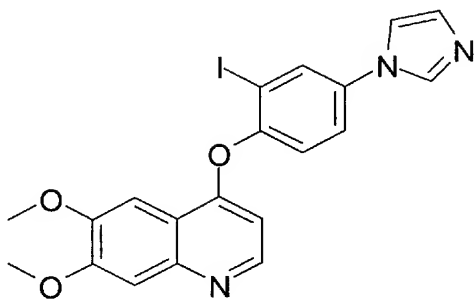
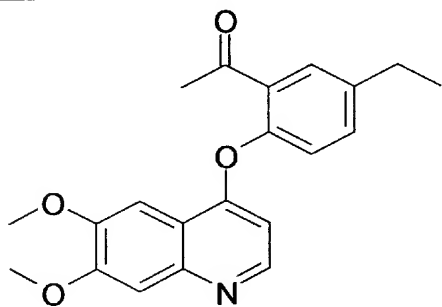
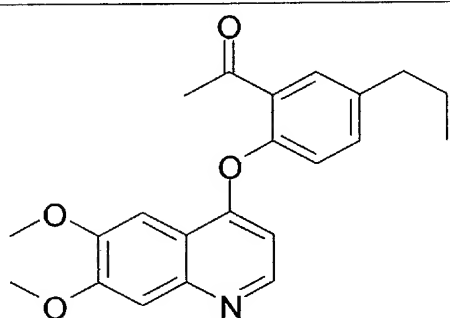
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 146		100	64
r 147		100	98
r 148		100	99
r 149		100	96
r 150		100	97

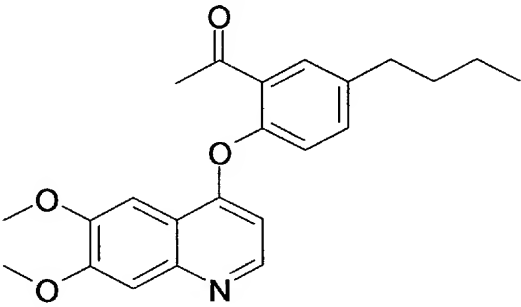
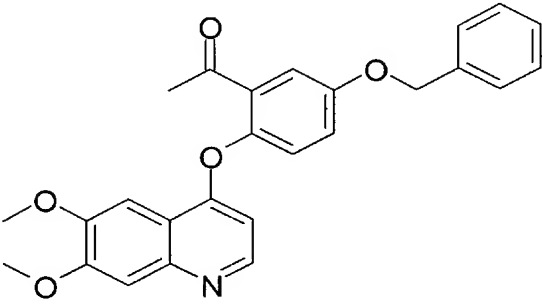
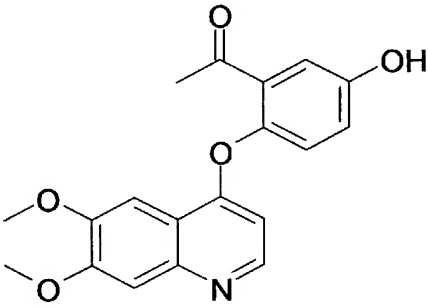
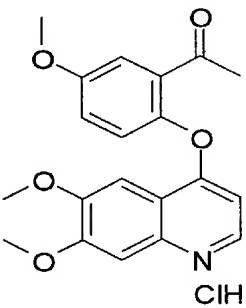
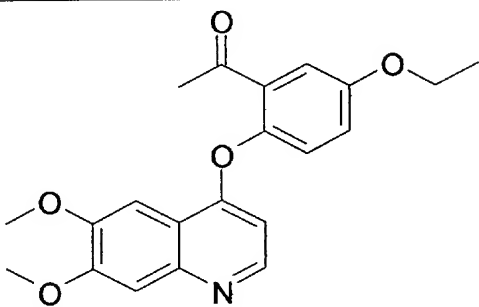
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 151		100	95
r 152		100	99
r 153		100	100
r 154		100	99
r 155		100	100

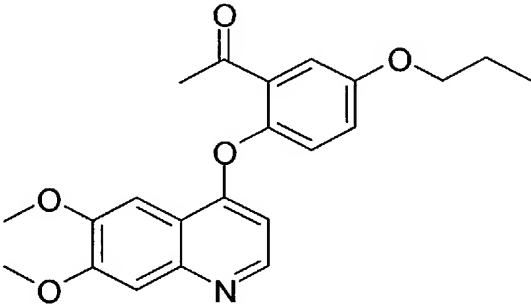
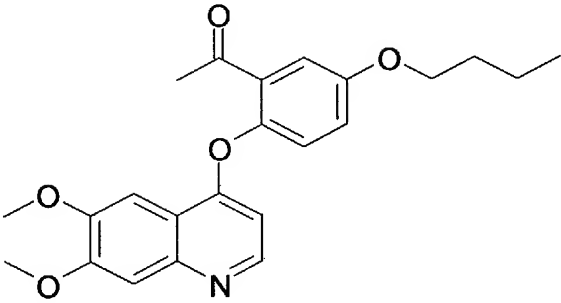
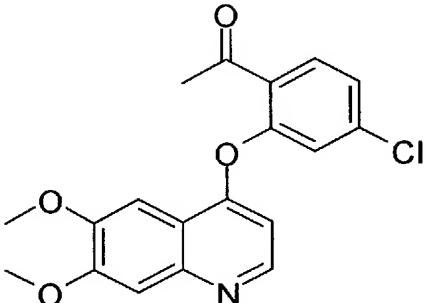
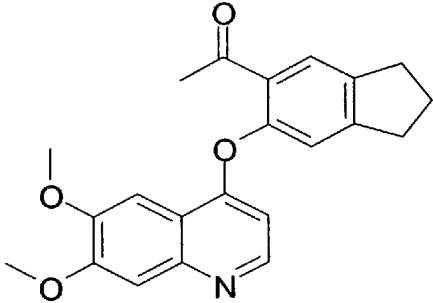
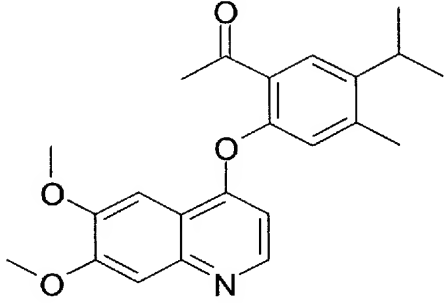
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)	
		10 μ M	3 μ M
r 156		100	99
r 157		100	100
r 158		100	100
r 159		100	98
r 160		100	98

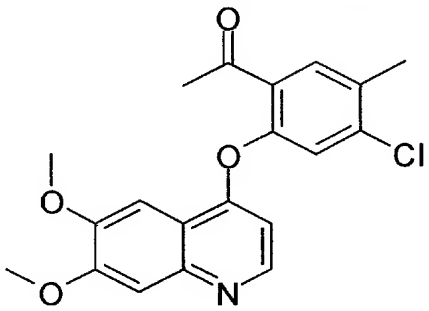
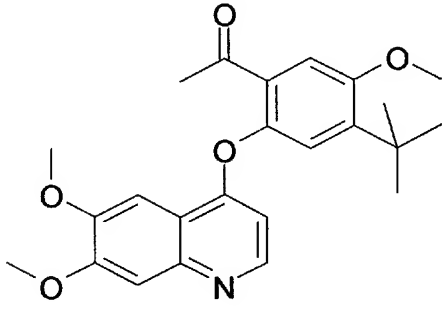
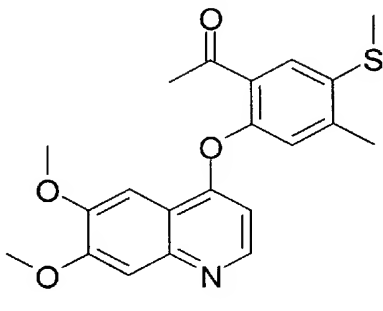
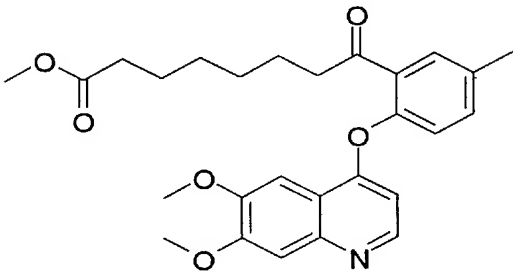
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)	
		10 μ M	3 μ M
r 161		83	25
r 162		54	5
r 163		67	3

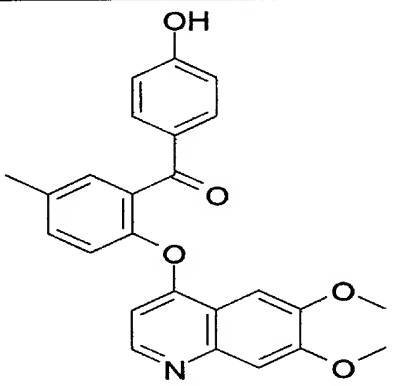
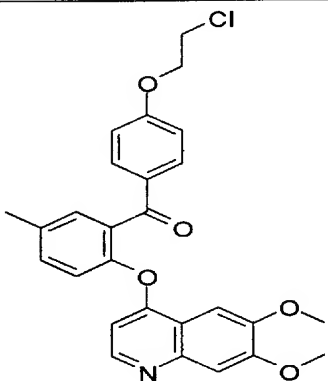
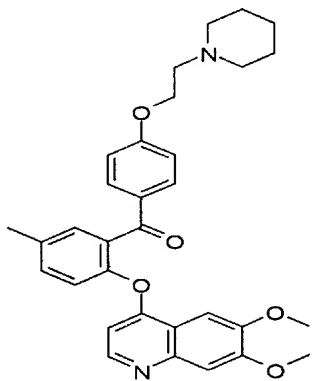
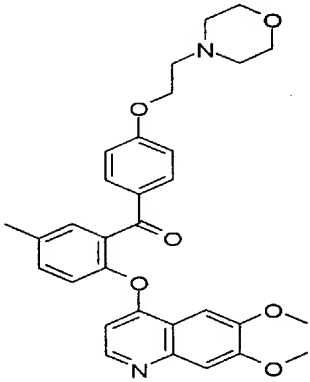
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 164		98	54	
r 165		89	38	
r 166		67	24	
r 167		100	98	
r 168		74	22	

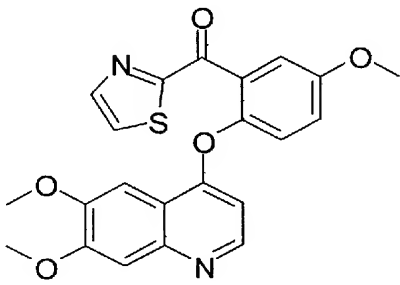
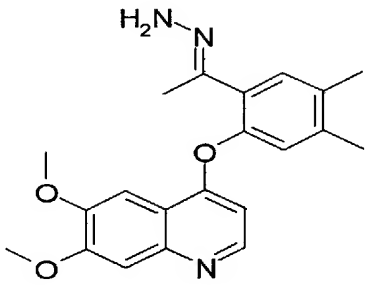
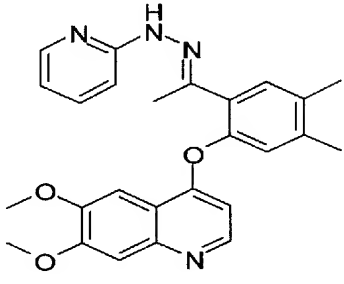
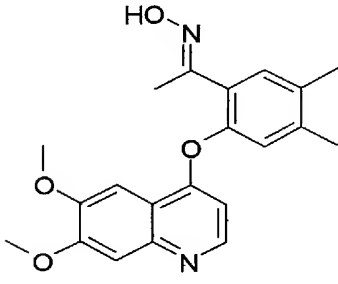
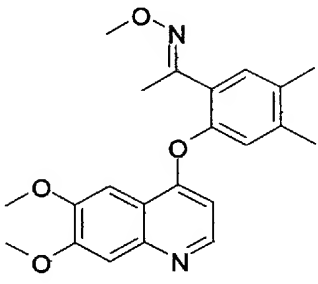
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 169		100	99	
r 170		100	76	
r 171		76	11	
r 172		99	82	
r 173		100	83	

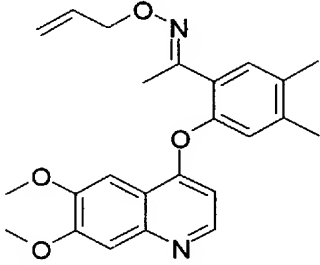
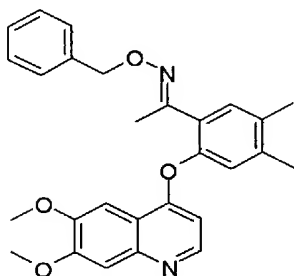
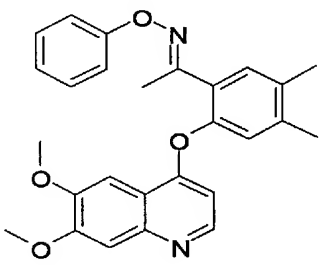
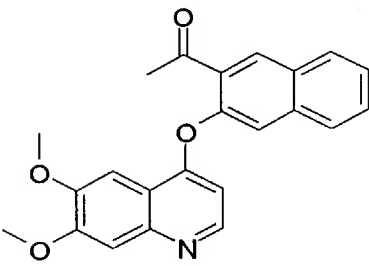
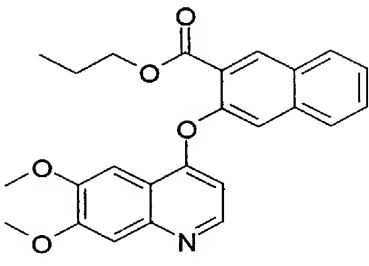
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 174		96	57	
r 175		60	13	
r 176		67	32	
r 177		100	94	
r 178		97	66	

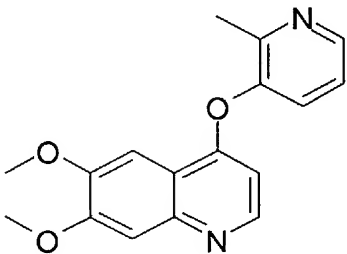
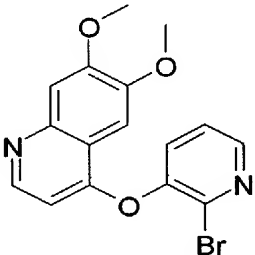
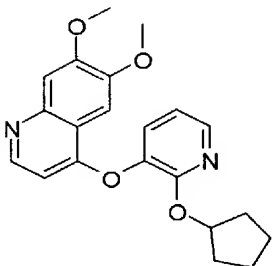
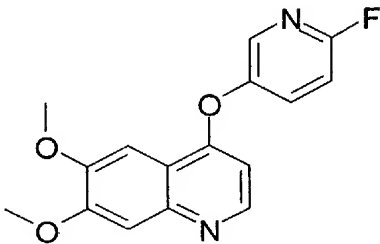
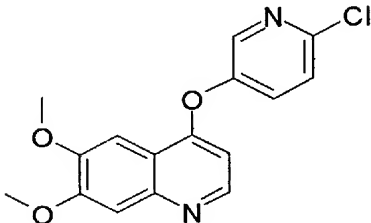
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 179		68	18	
r 180		55	-2	
r 181		82	42	
r 182		96	57	
r 183		100	82	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 184		100	100	
r 185		59	11	
r 186		100	76	
r 187		91	35	

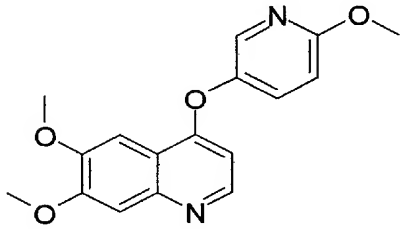
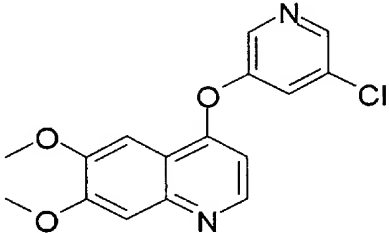
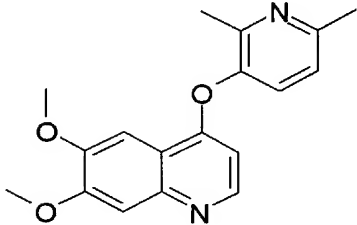
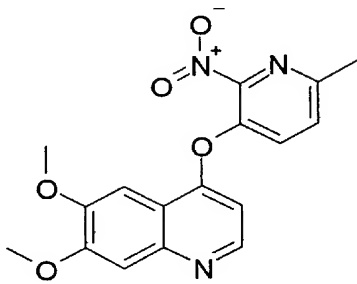
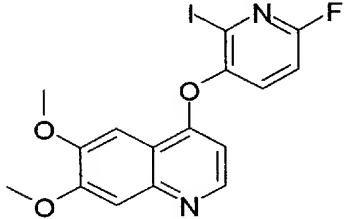
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 188		100	80	
r 189		100	86	
r 190		86	30	
r 191		93	39	

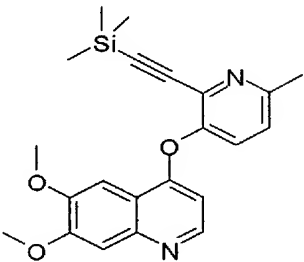
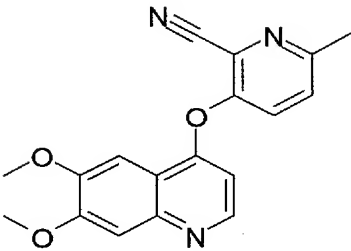
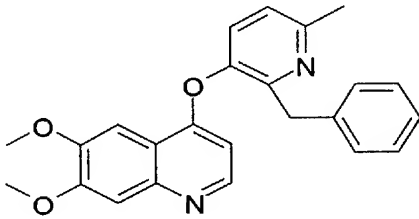
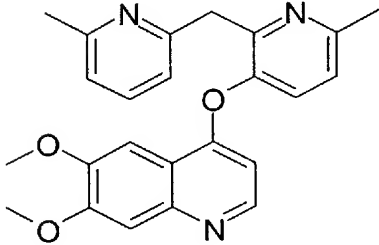
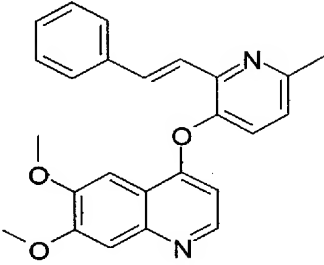
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 192		99	79	
r 193		99	74	
r 194		94	47	
r 195		100	99	
r 196		83	41	

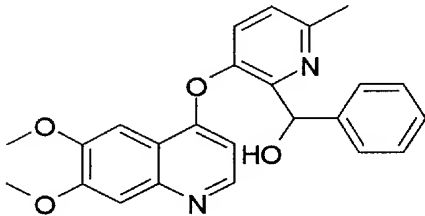
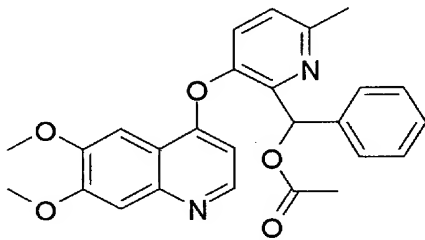
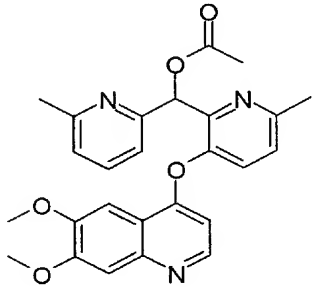
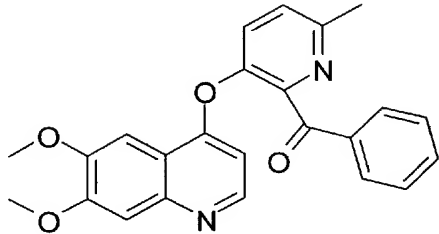
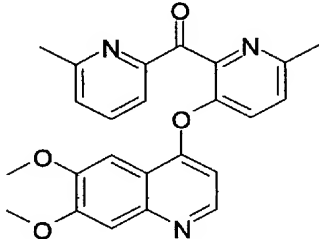
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 197		88	40	
r 198		80	32	
r 199		59	14	
r 200		100	94	
r 201		100	79	

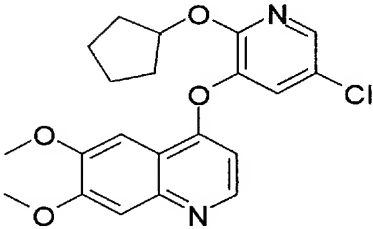
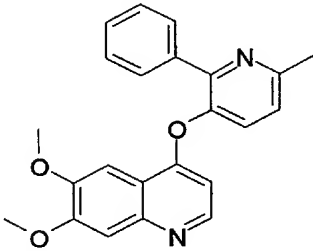
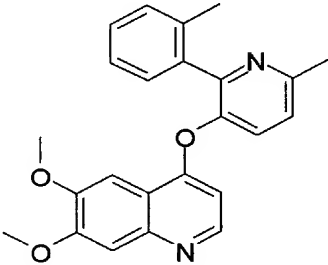
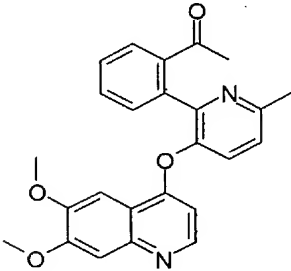
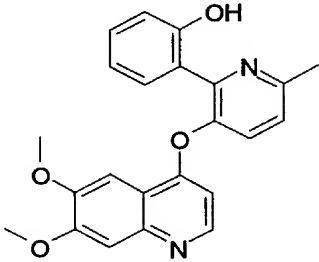
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 202		54	20	
r 203		52	19	
r 204		77	14	
r 205		57	26	
r 206		94	69	

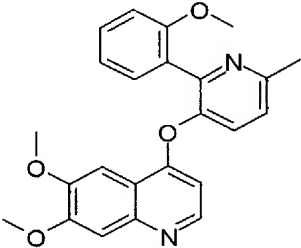
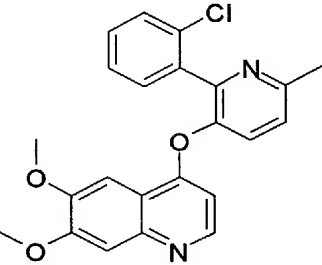
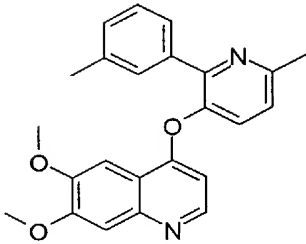
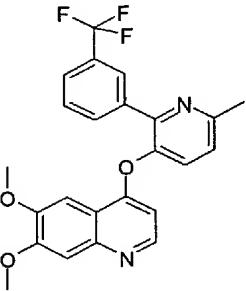
【表 1 B - 3】

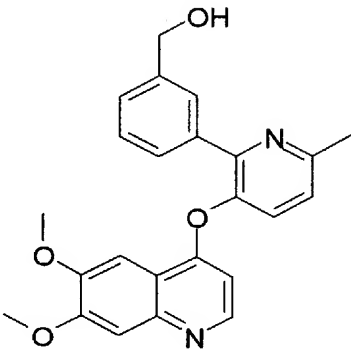
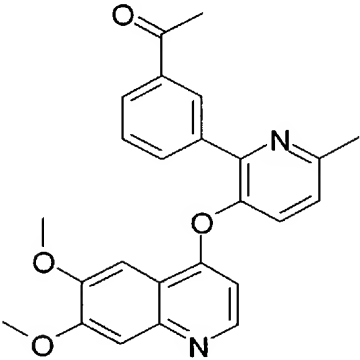
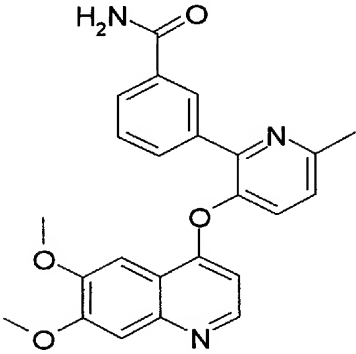
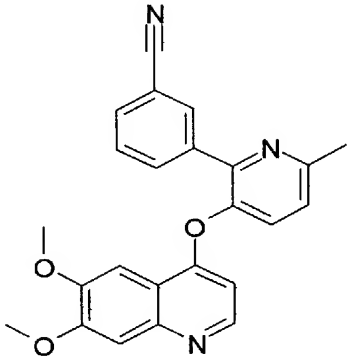
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 207		99	77	
r 208		73	18	
r 209		100	99	
r 210		80	45	
r 211		100	87	

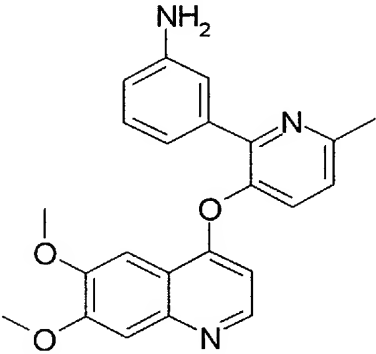
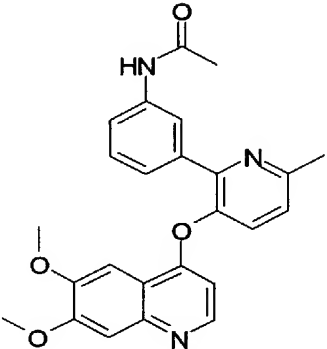
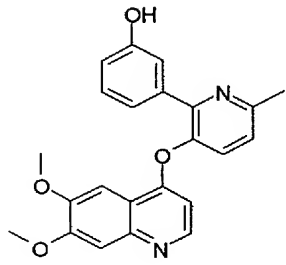
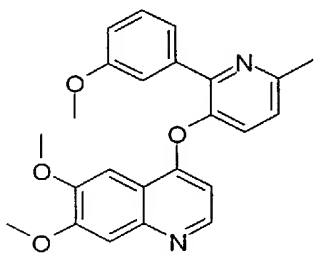
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 212		100	94	
r 213		65	28	
r 214		100	99	
r 215		99	72	
r 216		73	22	

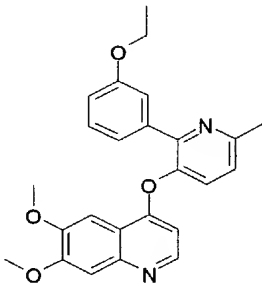
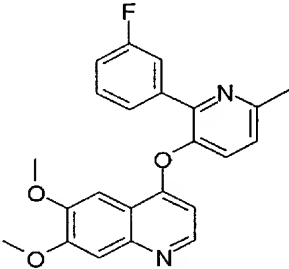
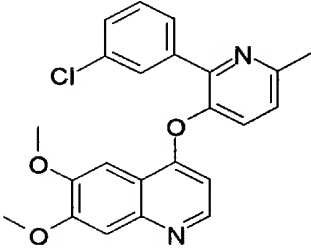
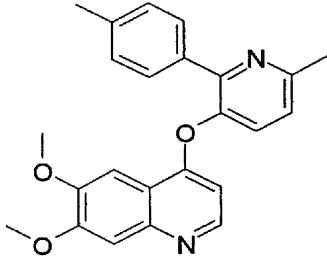
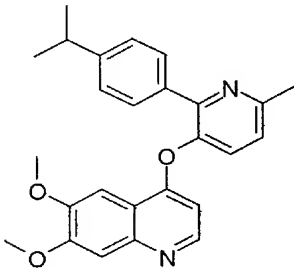
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 217		100	91	
r 218		56	21	
r 219		67	20	
r 220		100	99	
r 221		98	71	

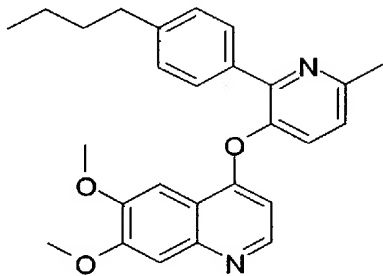
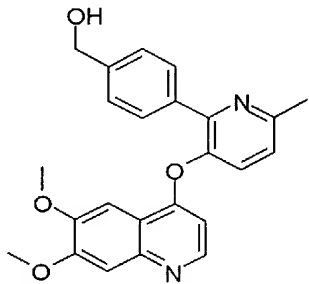
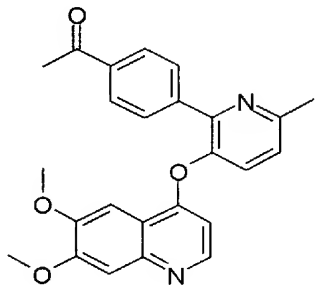
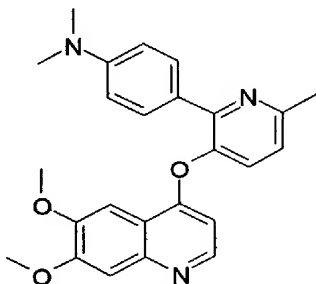
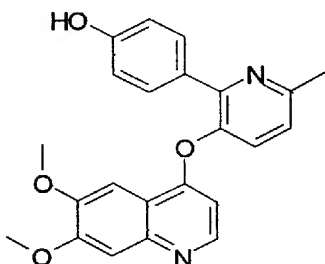
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 222		100	44	
r 223		100	99	
r 224		96	69	
r 225		78	39	
r 226		96	60	

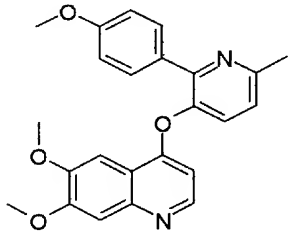
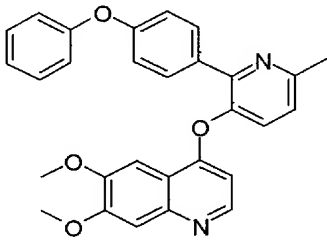
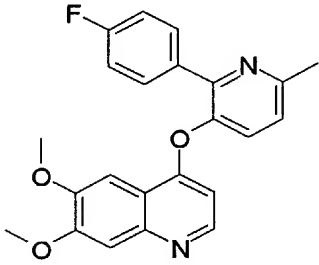
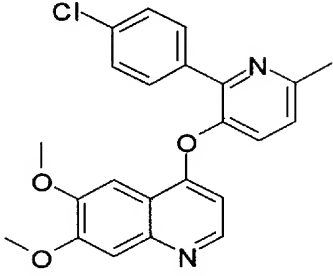
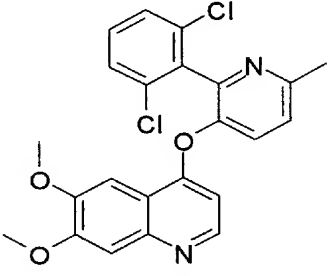
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 227		87	50	
r 228		100	88	
r 229		100	99	
r 230		97	60	

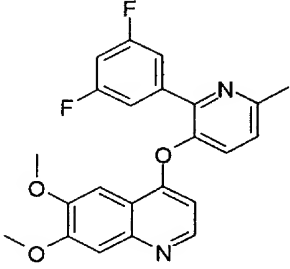
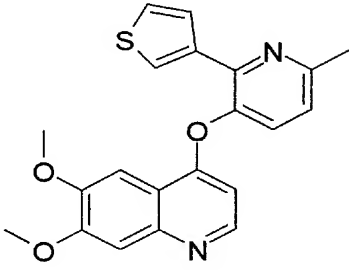
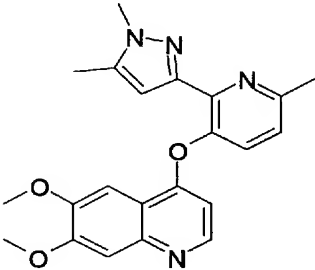
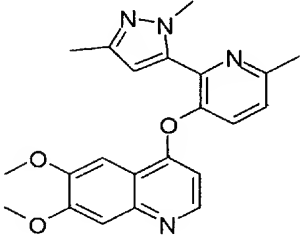
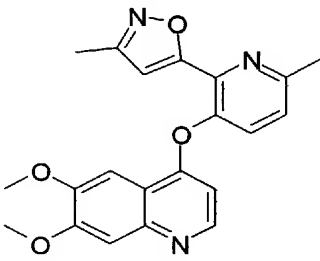
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 231		100	100	
r 232		79	66	
r 233		100	98	
r 234		100	87	

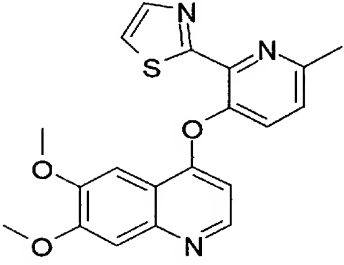
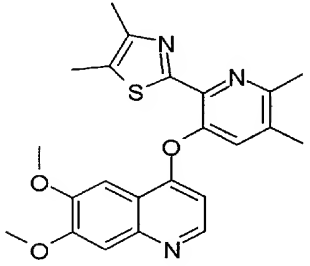
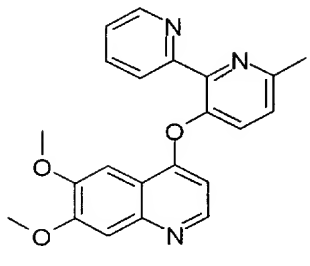
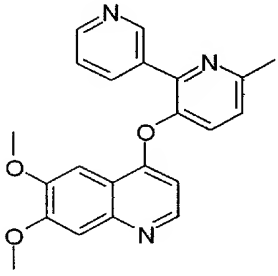
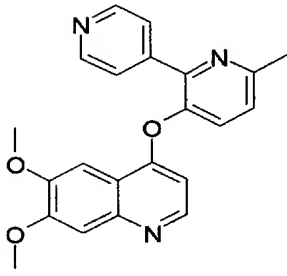
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 235		100	100	
r 236		100	90	
r 237		100	100	
r 238		100	92	

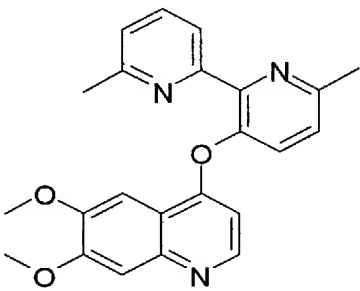
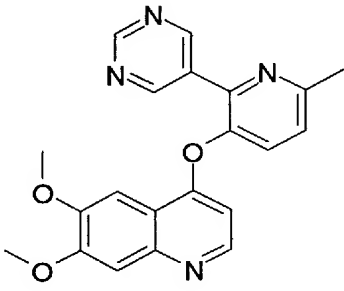
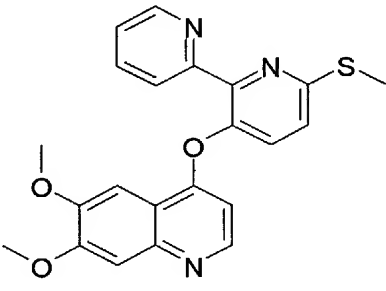
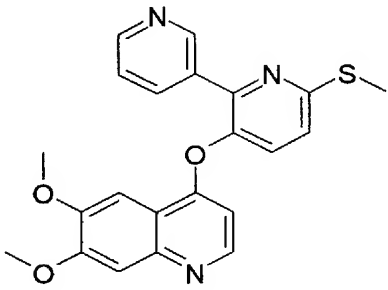
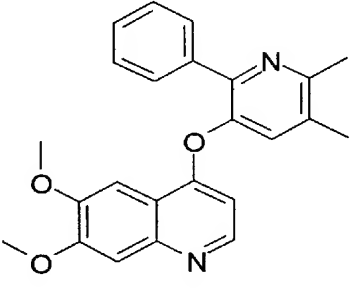
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 239		100	83	
r 240		100	100	
r 241		100	96	
r 242		99	68	
r 243		62	-7	

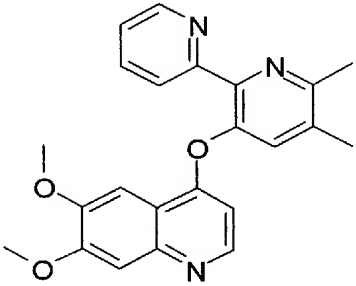
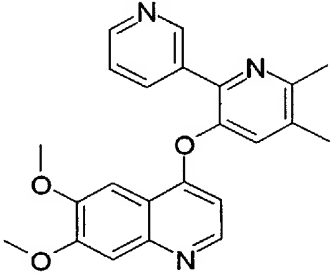
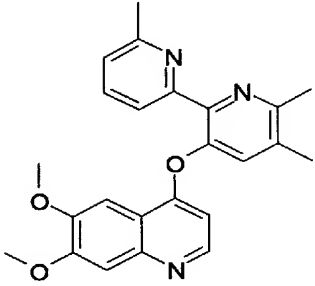
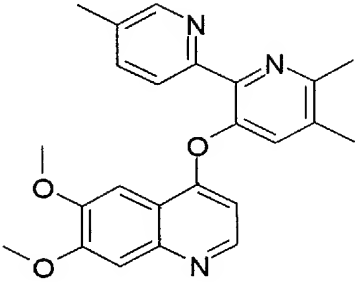
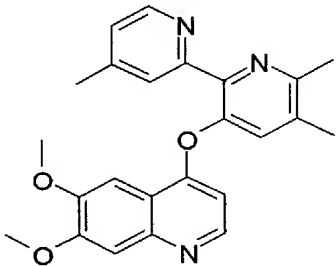
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 244		63	-3	
r 245		99	80	
r 246		93	64	
r 247		100	93	
r 248		100	99	

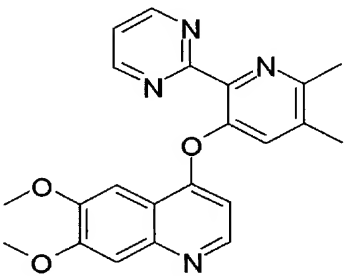
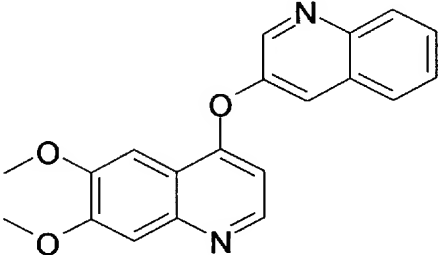
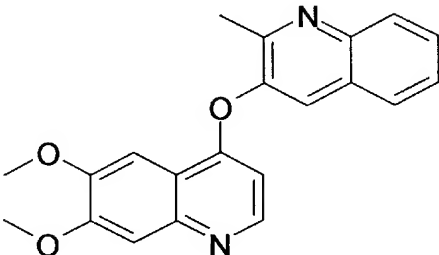
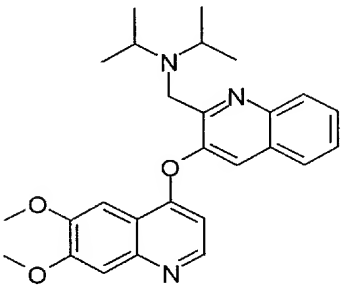
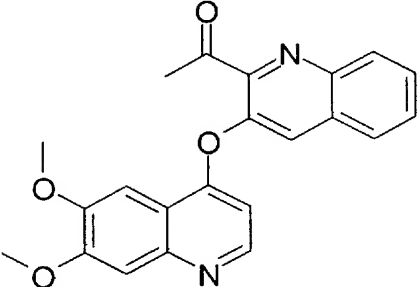
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 249		98	52	
r 250		81	34	
r 251		100	84	
r 252		78	16	
r 253		97	68	

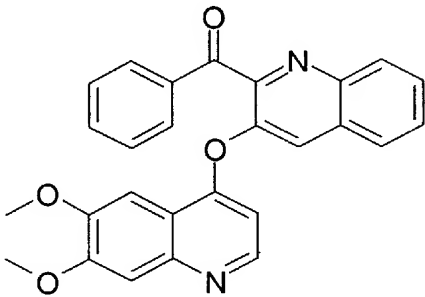
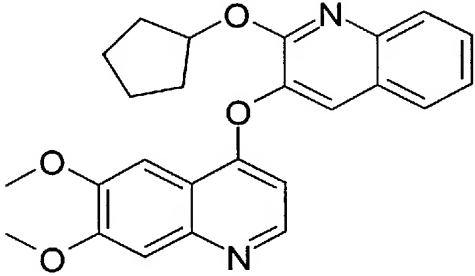
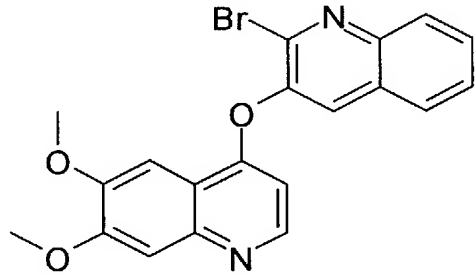
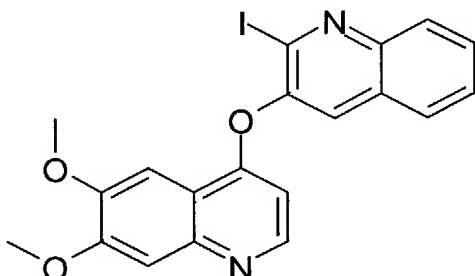
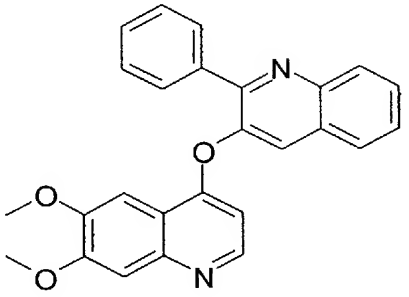
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 254		100	100	
r 255		100	93	
r 256		100	98	
r 257		62	15	
r 258		100	99	

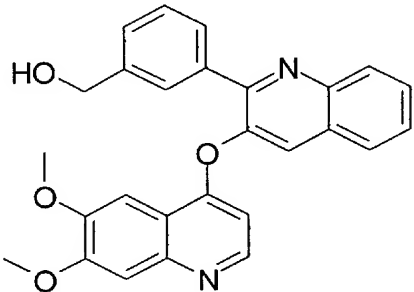
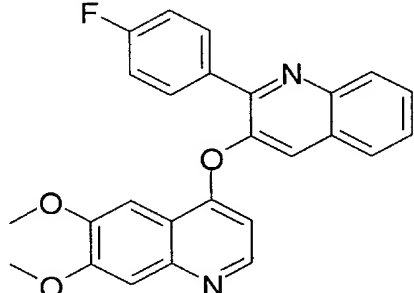
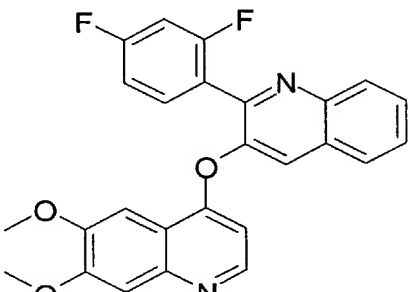
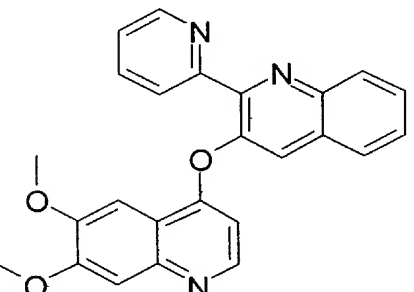
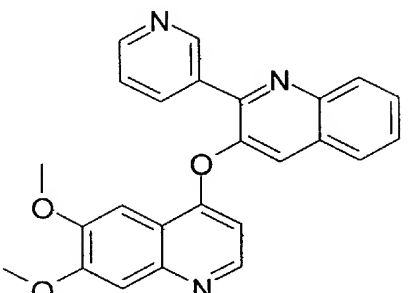
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 259				100
r 260		100	96	
r 261		100	100	
r 262		100	91	
r 263		99	82	

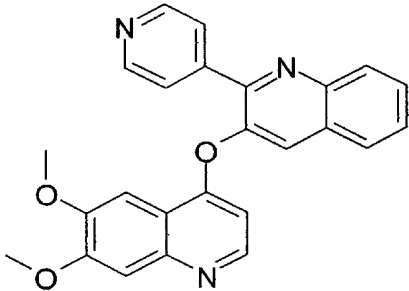
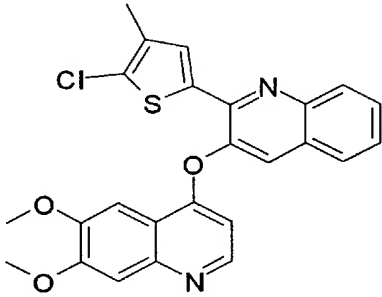
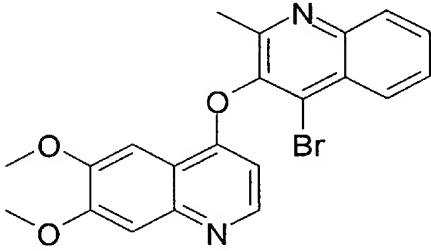
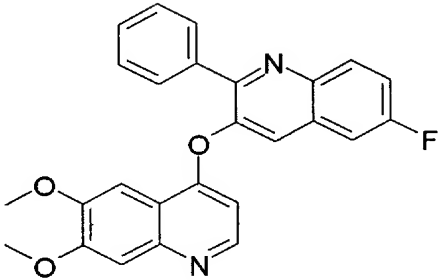
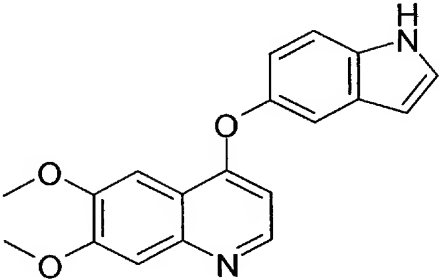
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 264		100	88	
r 265		85	45	
r 266		100	92	
r 267		83	34	
r 268		100	100	

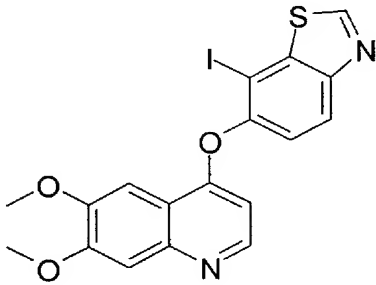
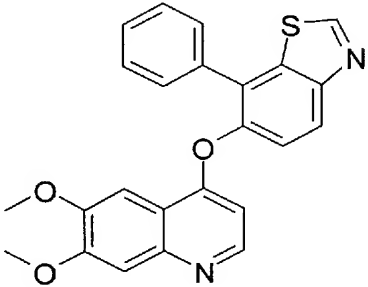
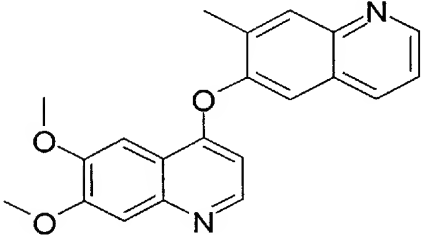
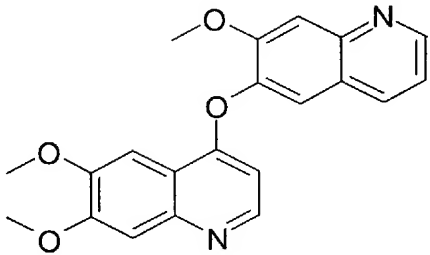
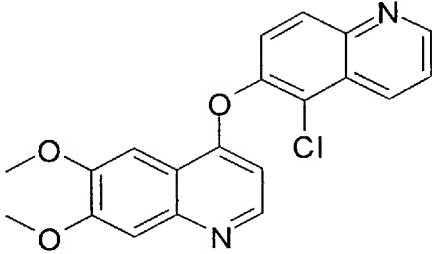
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 269				97
r 270			100	
r 271		100	94	
r 272		100	98	
r 273		100	99	

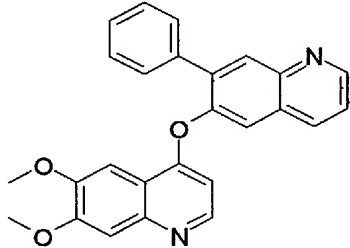
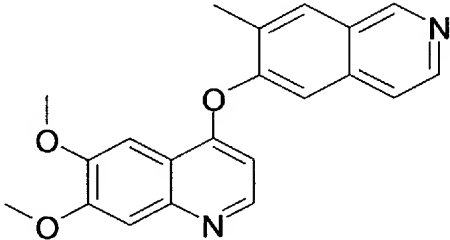
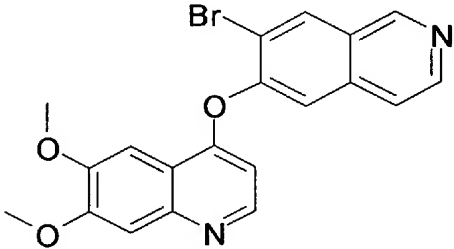
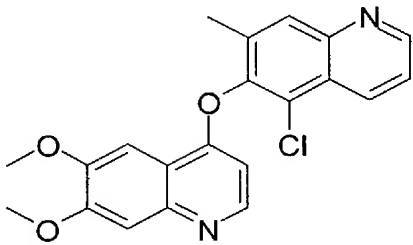
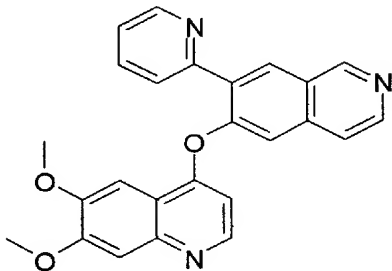
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 274			97	
r 275		90	45	
r 276		100	89	
r 277		89	32	
r 278		99	90	

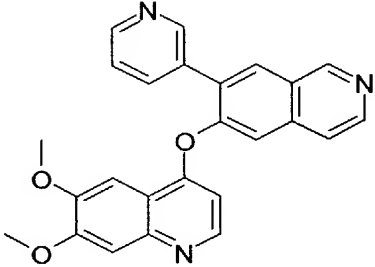
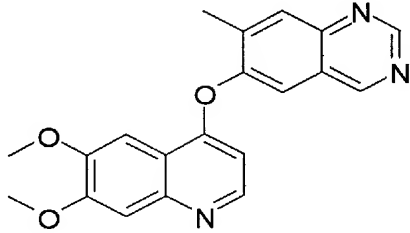
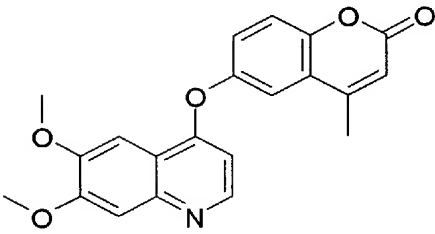
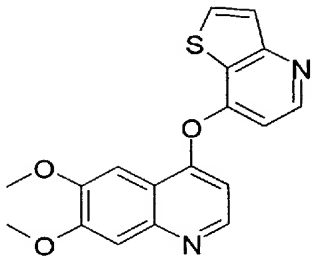
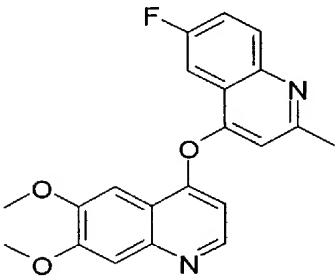
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 279		100	98	
r 280		88	45	
r 281		100	88	
r 282		100	96	
r 283		100	99	

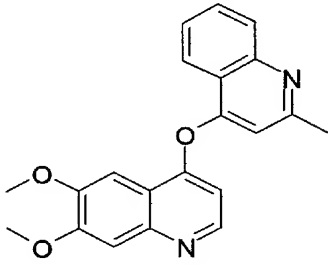
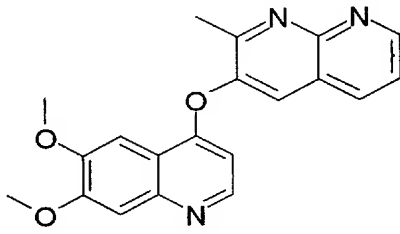
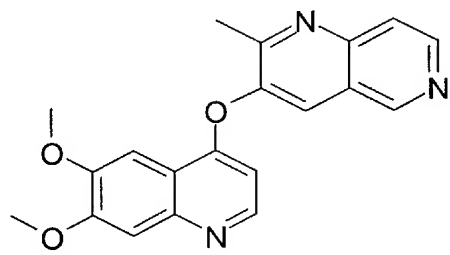
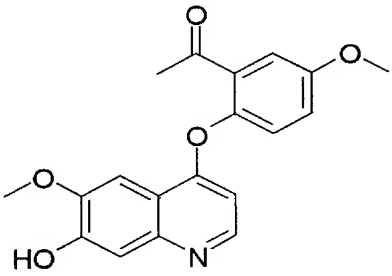
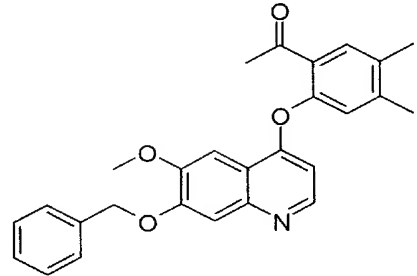
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 284		100	96	
r 285		100	65	
r 286		100	93	
r 287		100	100	
r 288		100	94	

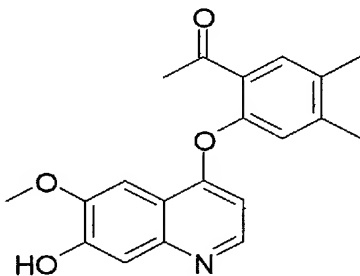
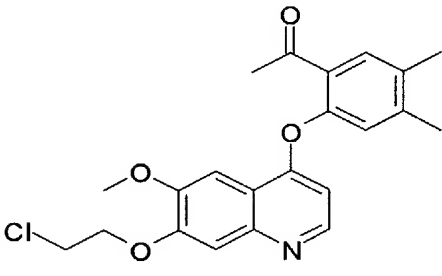
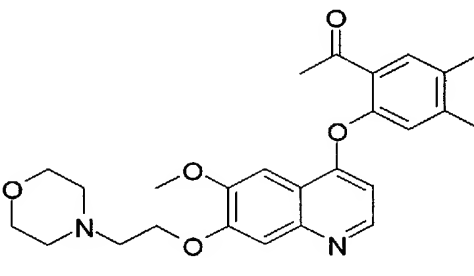
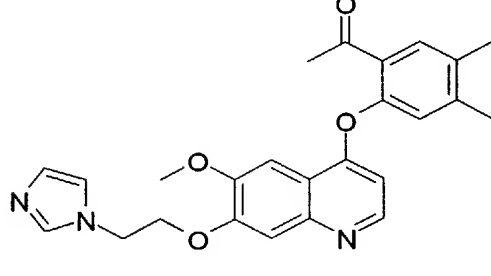
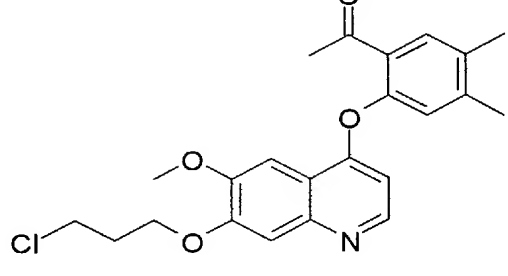
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 289		99	80	
r 290		57	18	
r 291		78	14	
r 292		100	86	
r 293		95	65	

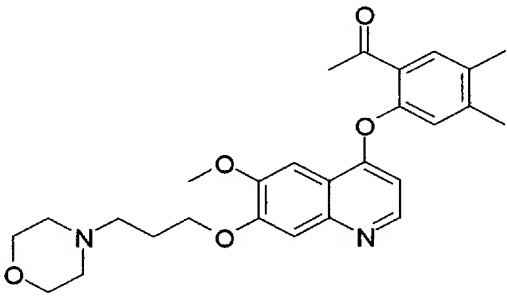
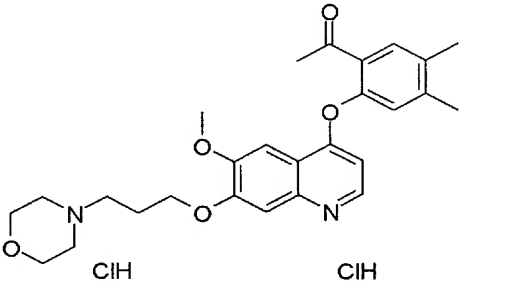
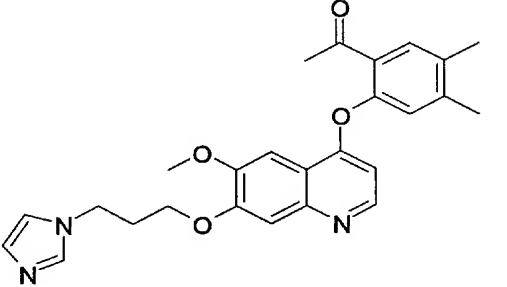
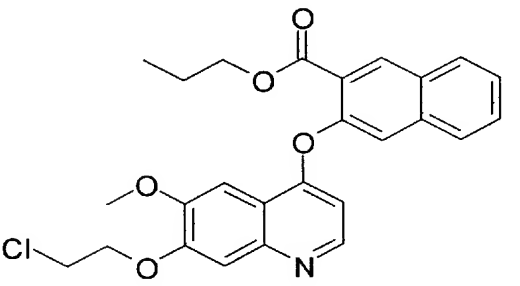
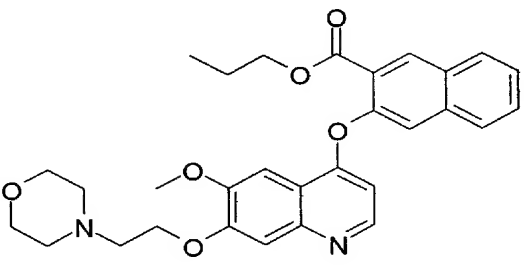
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 294		77	53	
r 295		96	47	
r 296		100	86	
r 297		94	61	
r 298		75	30	

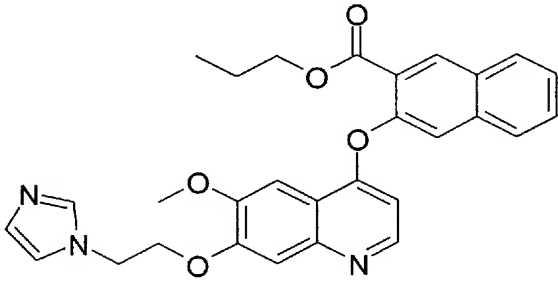
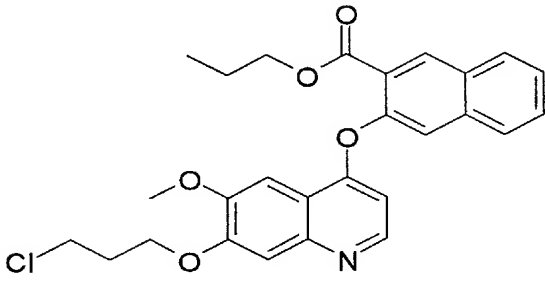
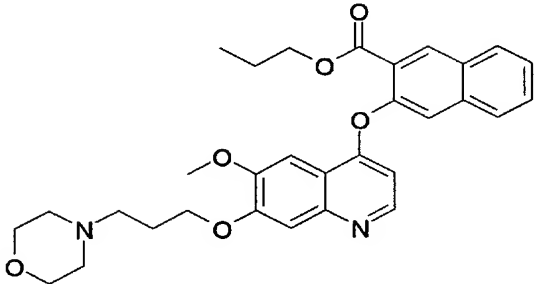
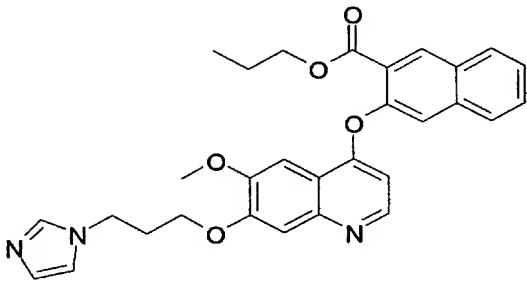
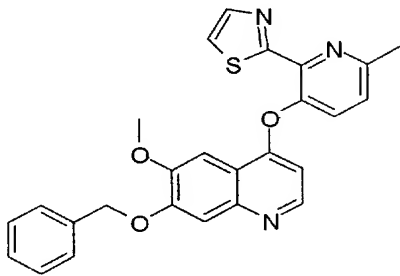
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 299		100	99	
r 300		63	9	
r 301		75	20	
r 302		90	30	
r 303			96	

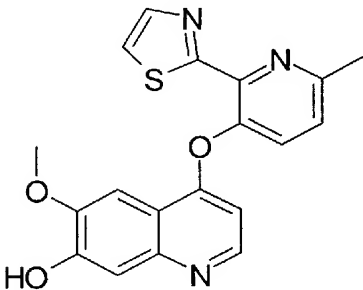
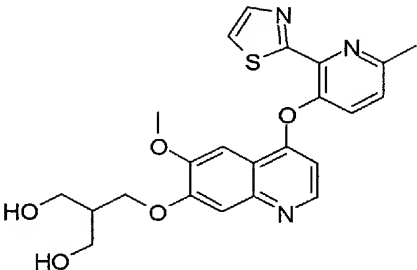
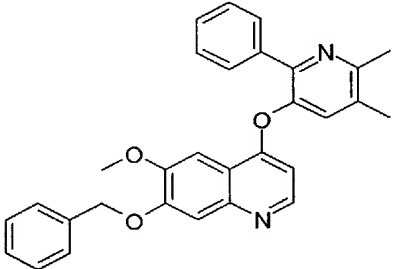
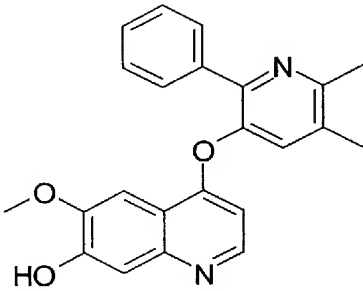
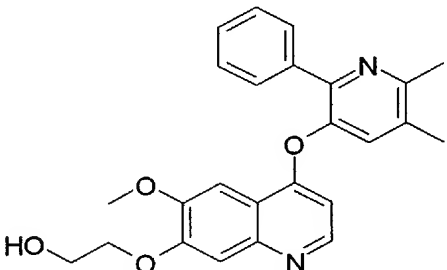
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 304		64	26	
r 305		64	28	
r 306		53	20	
r 307		69	26	
r 308		56	21	

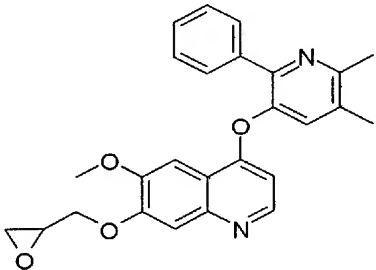
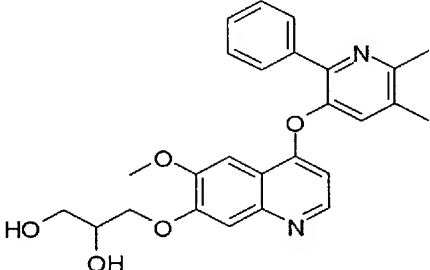
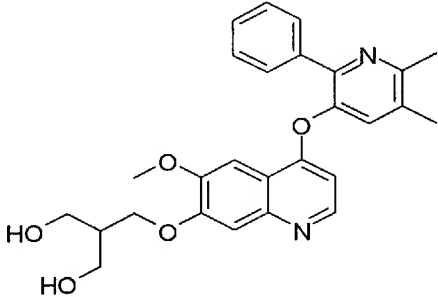
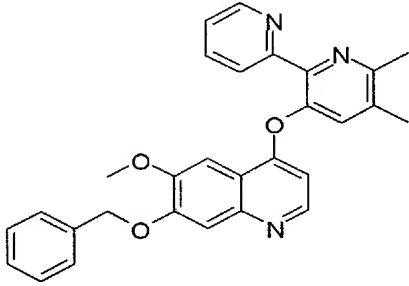
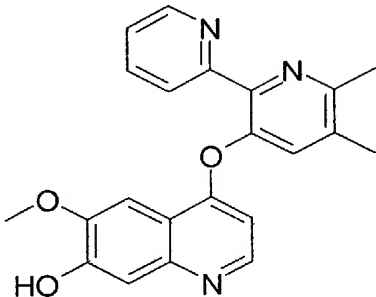
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 309		79	41	
r 310		97	72	
r 311		90	53	
r 312		76	50	
r 313		94	56	

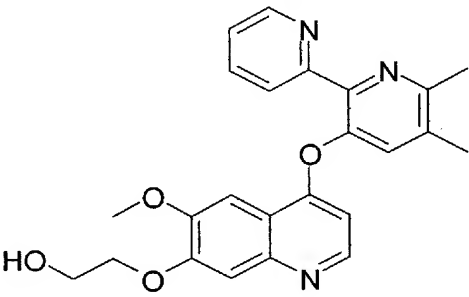
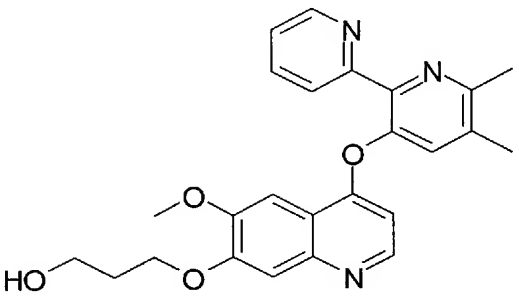
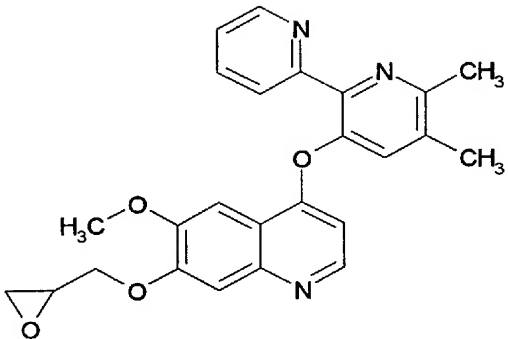
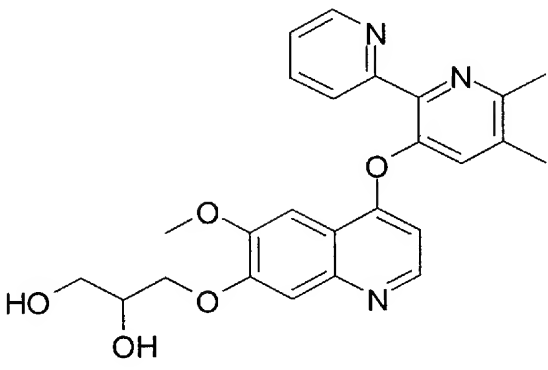
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 314		89	50	
r 315		100	98	
r 316		100	99	
r 317		100	100	
r 318		100	82	

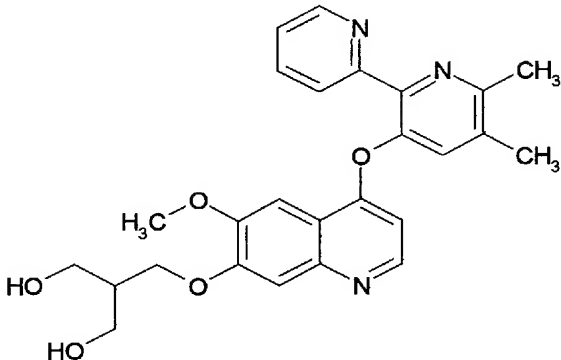
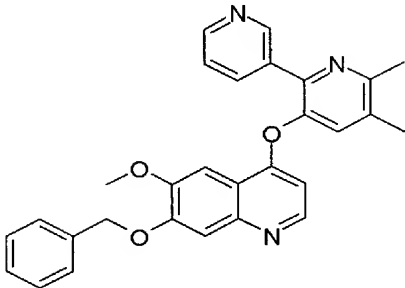
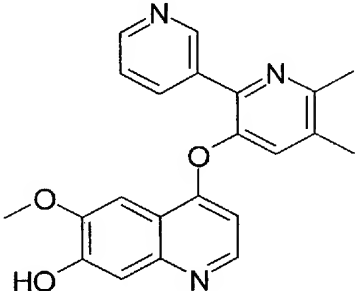
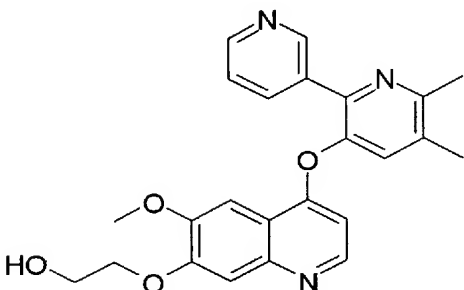
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 319		100	100	
r 320		100	100	
r 321		100	100	
r 322		88	50	
r 323		100	89	

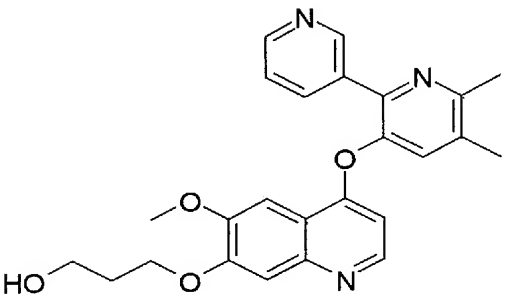
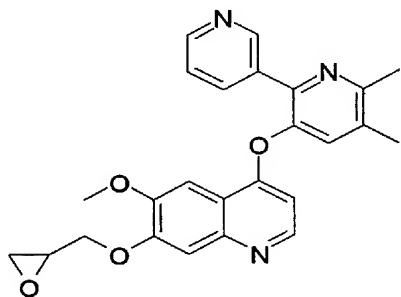
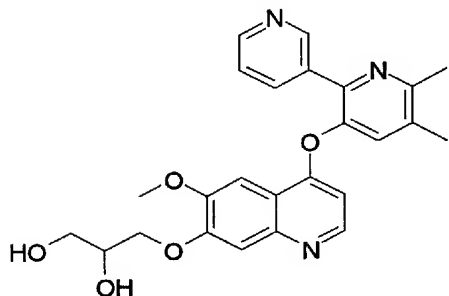
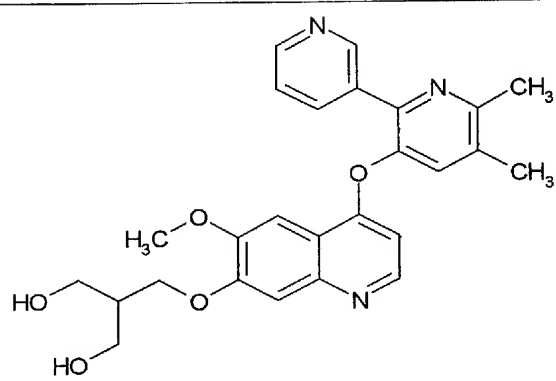
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 324		100	86	
r 325		60	19	
r 326		100	83	
r 327		100	89	
r 328		100	100	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 329		100	100	
r 330		100	100	
r 331		90	73	
r 332		100	97	
r 333			100	

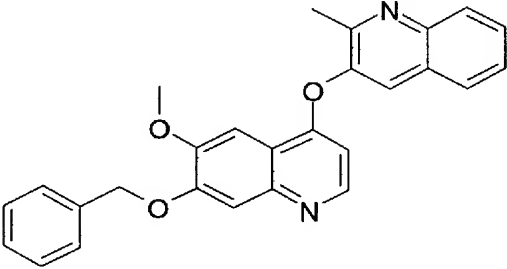
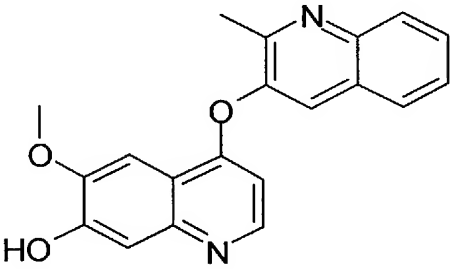
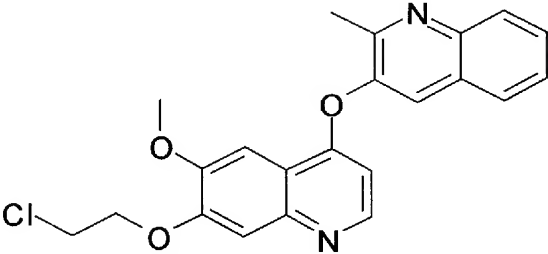
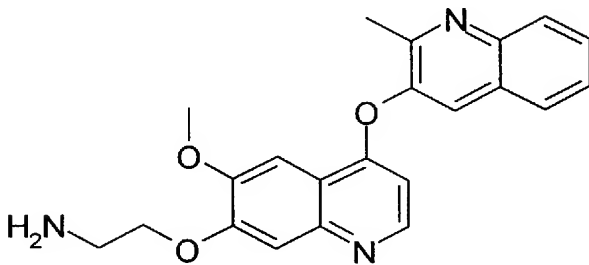
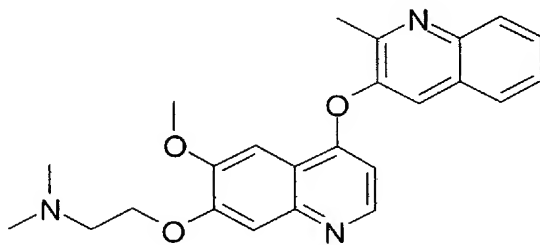
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 334			99	
r 335			100	
r 336			100	
r 337			98	
r 338		100	92	

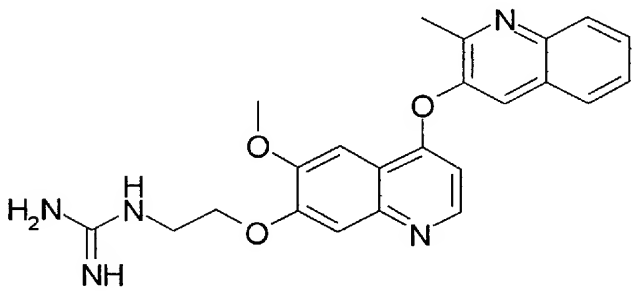
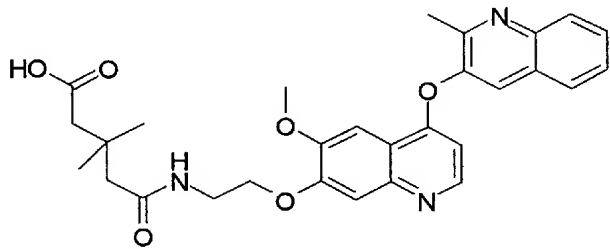
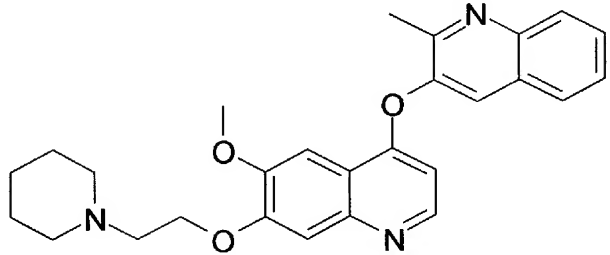
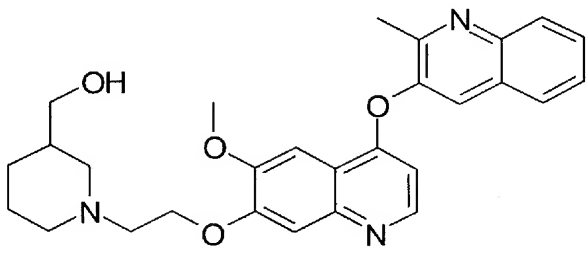
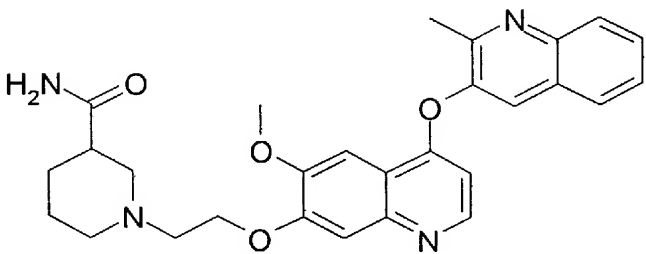
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 339			100	
r 340			99	
r 341			99	
r 342			89	

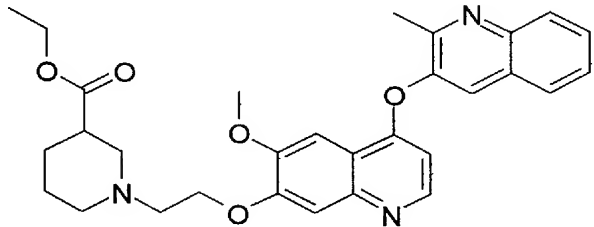
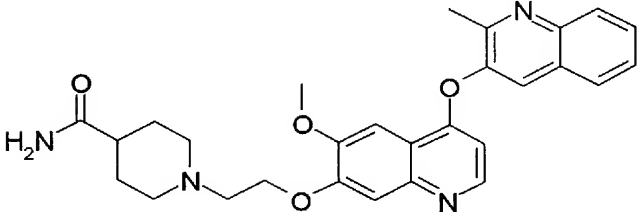
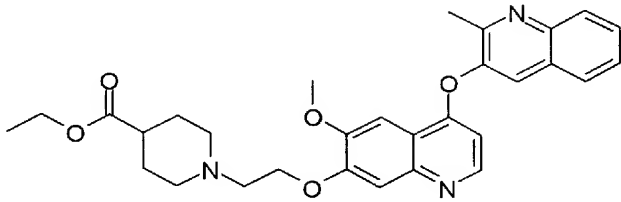
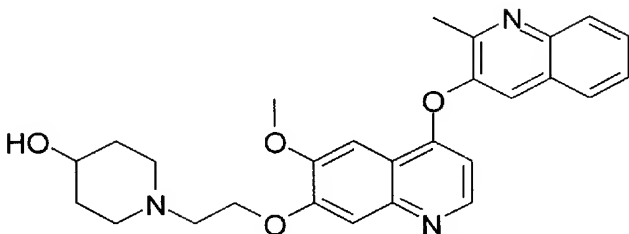
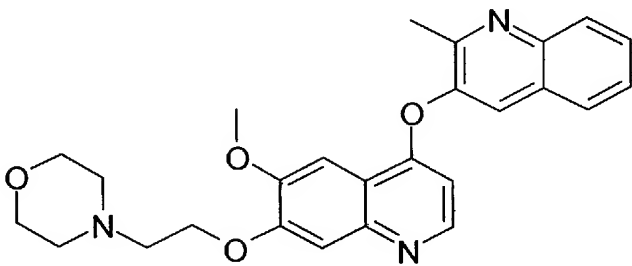
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 343			93	
r 344			92	
r 345		93	61	
r 346			99	

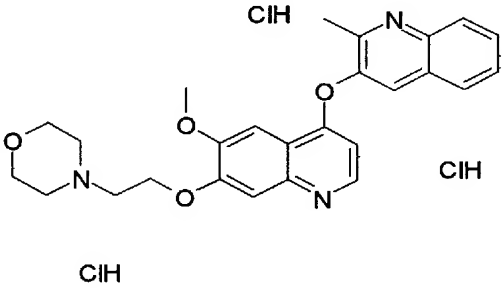
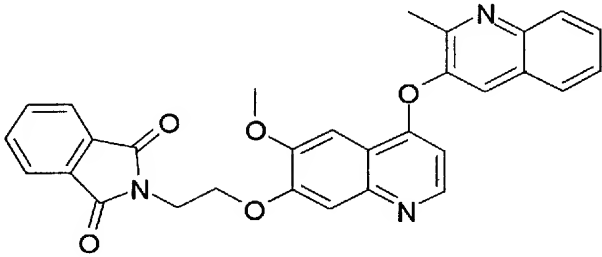
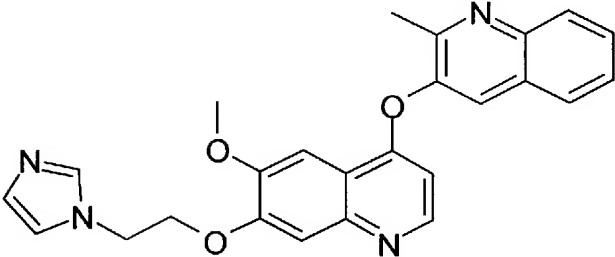
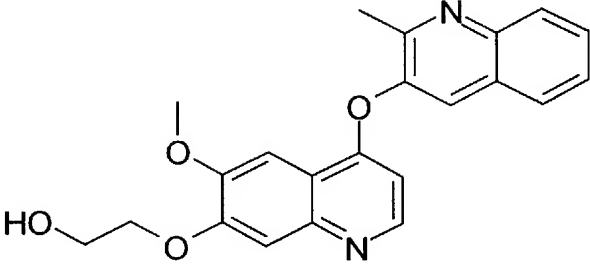
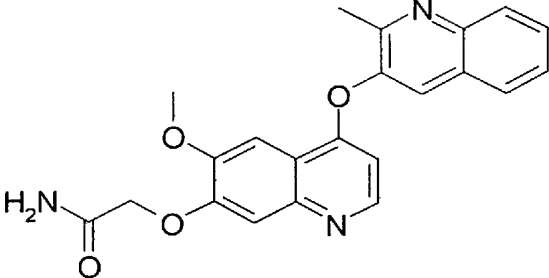
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 347			100	
r 348			76	
r 349			96	
r 350			96	

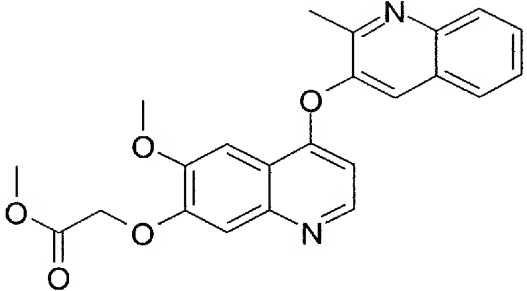
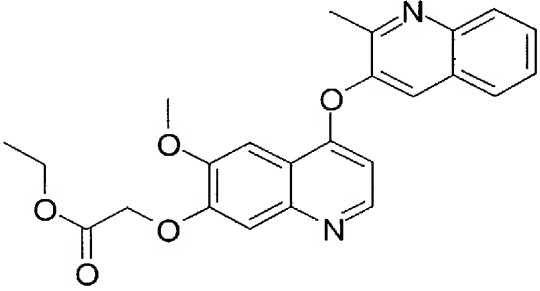
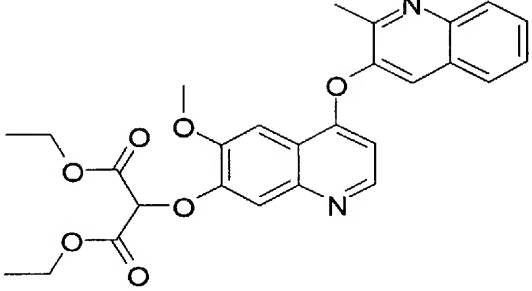
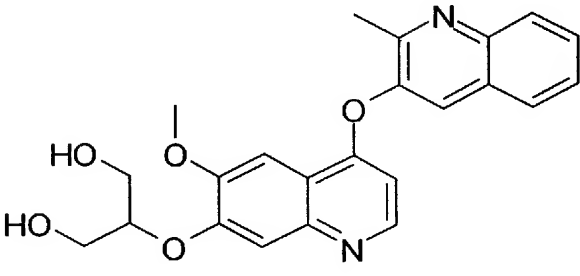
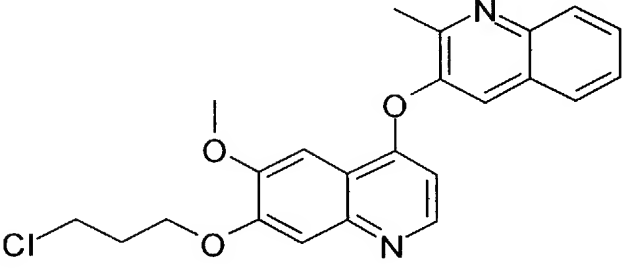
【表 1 B - 4】

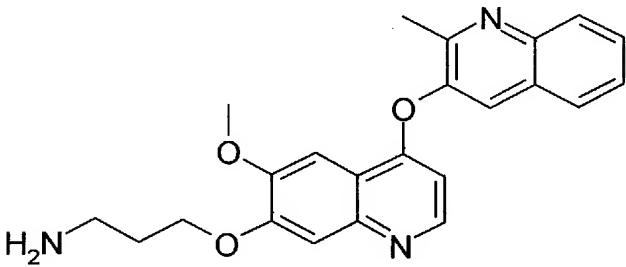
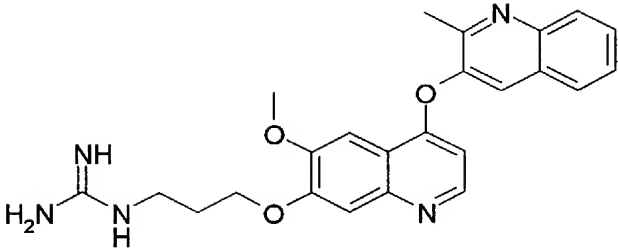
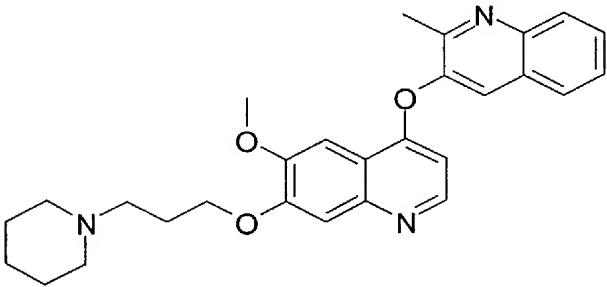
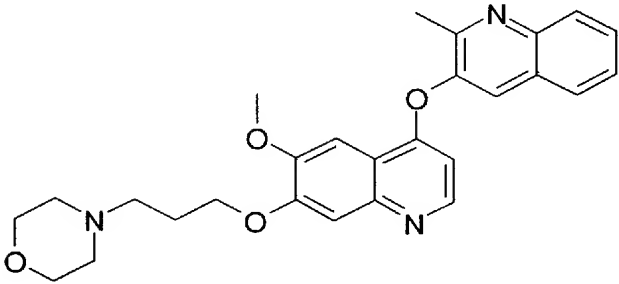
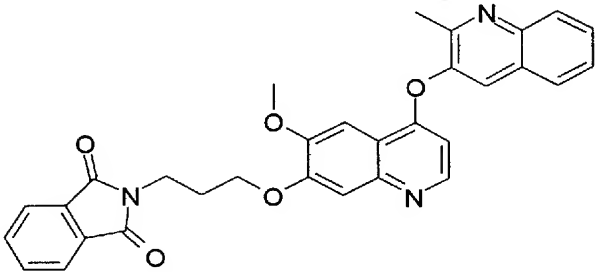
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 351		90	42	
r 352		68	14	
r 353		86	54	
r 354		100	100	
r 355		100	100	

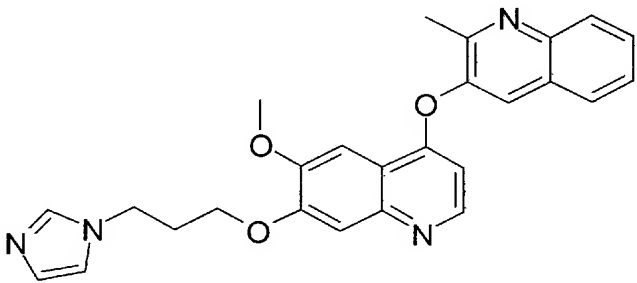
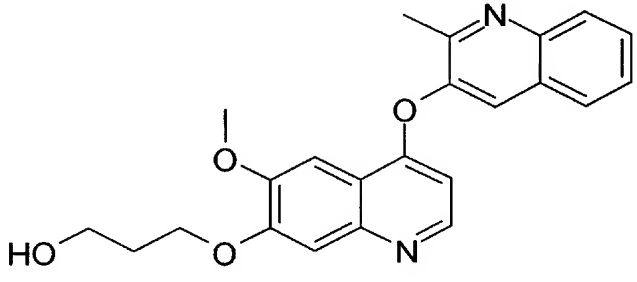
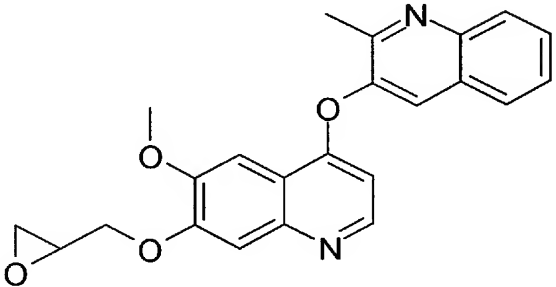
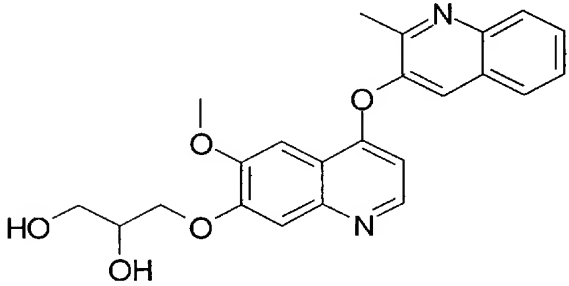
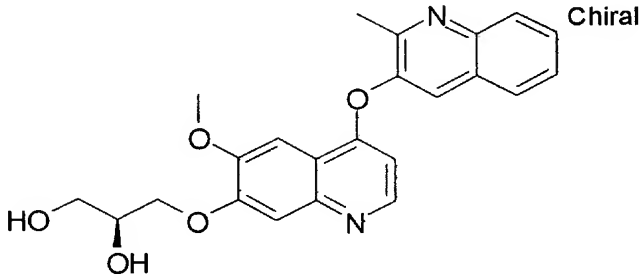
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 356		54	-2	
r 357		60	27	
r 358		100	100	
r 359		100	100	
r 360		100	100	

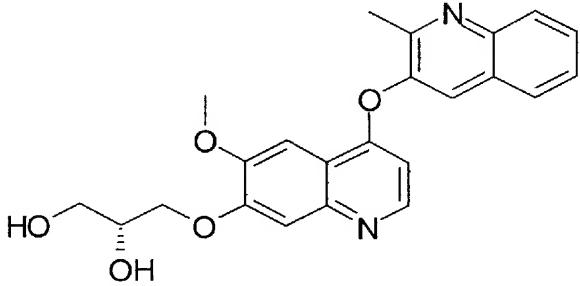
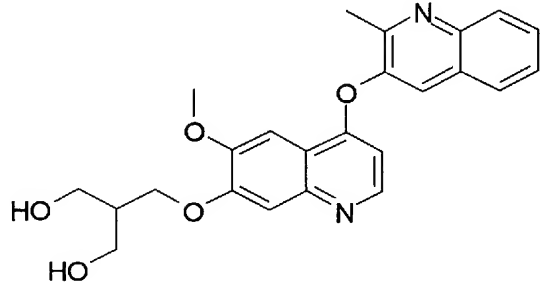
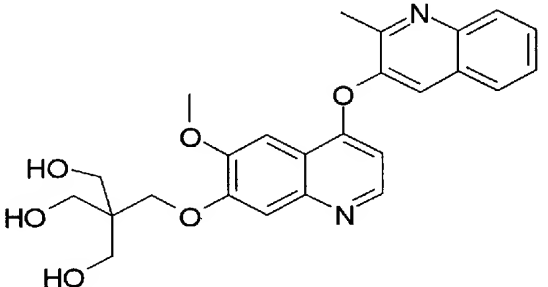
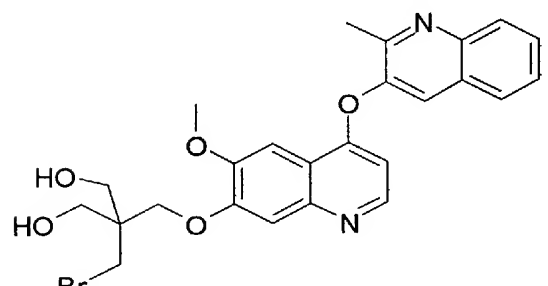
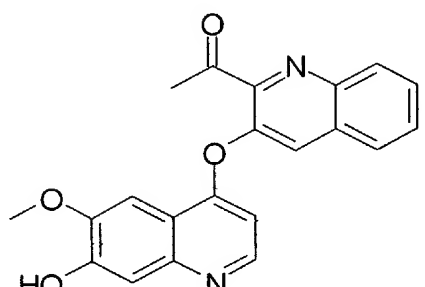
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 361		100	96	
r 362		100	100	
r 363		100	100	
r 364		100	100	
r 365		100	100	

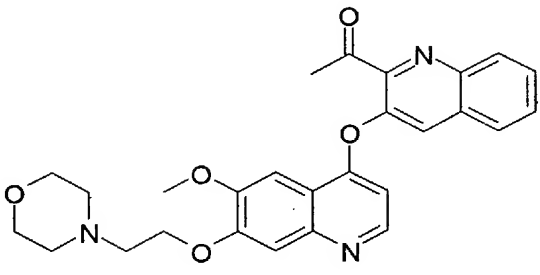
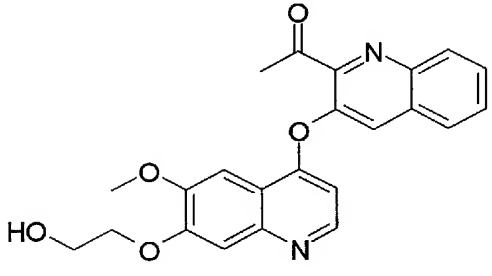
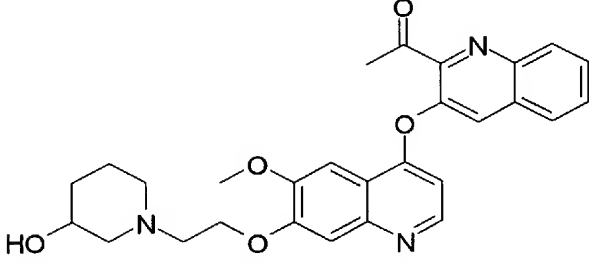
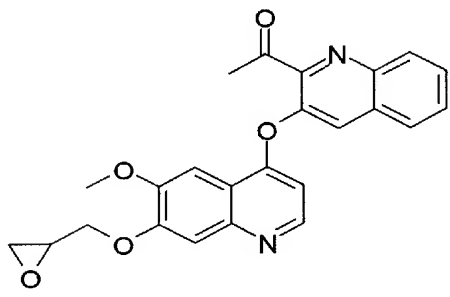
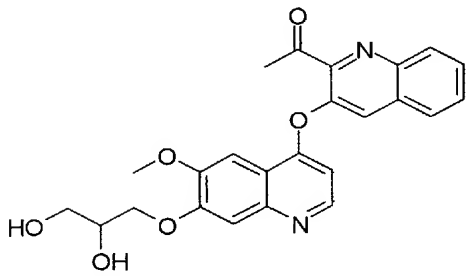
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 366		100	100	
r 367		98	95	
r 368		100	100	
r 369		100	99	
r 370		99	85	

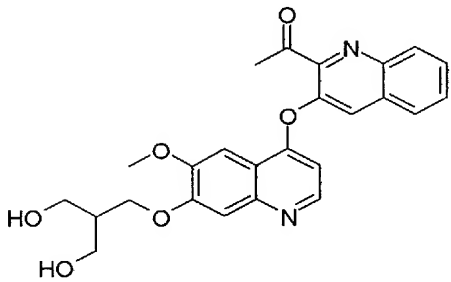
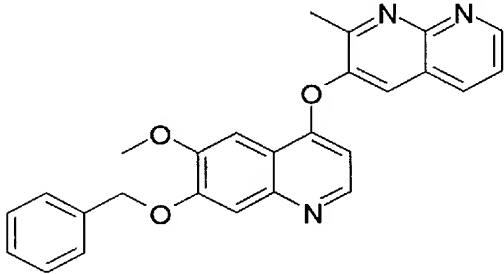
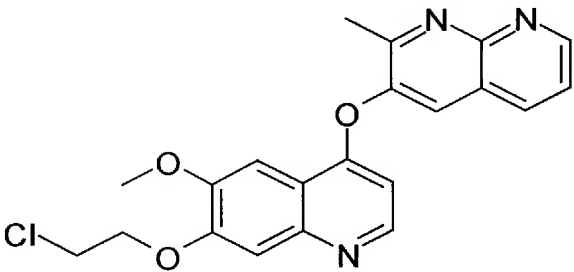
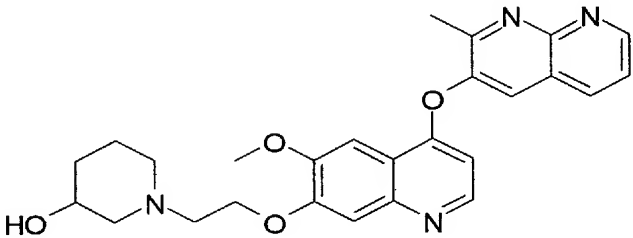
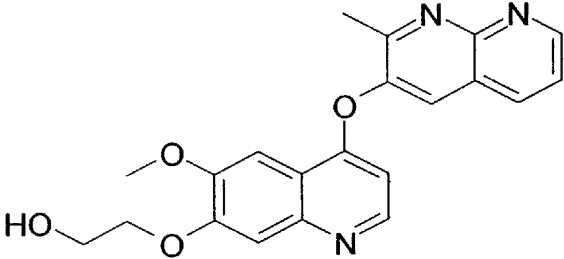
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 371		90	28	
r 372		93	14	
r 373		86	48	
r 374		79	26	
r 375		100	84	

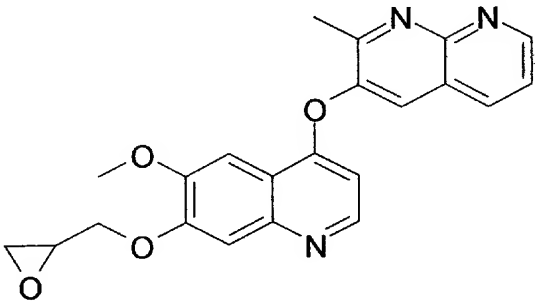
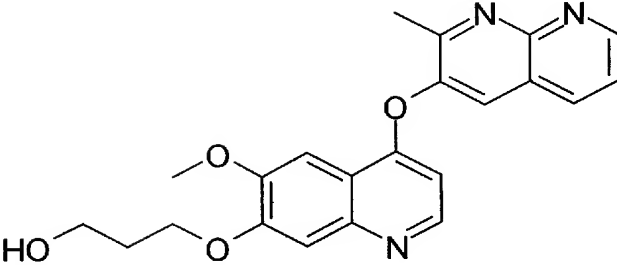
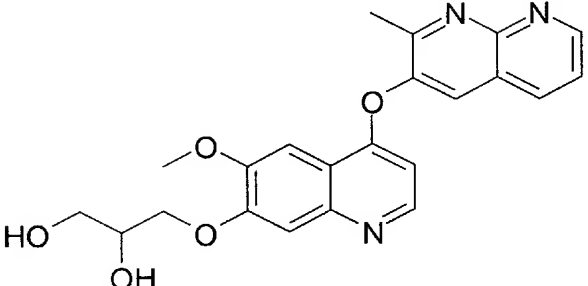
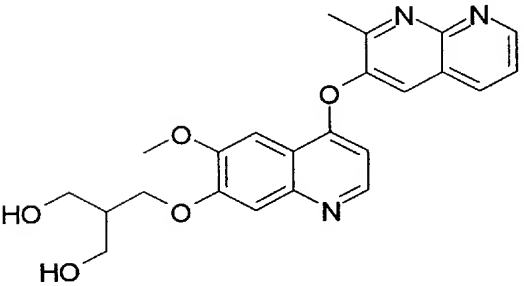
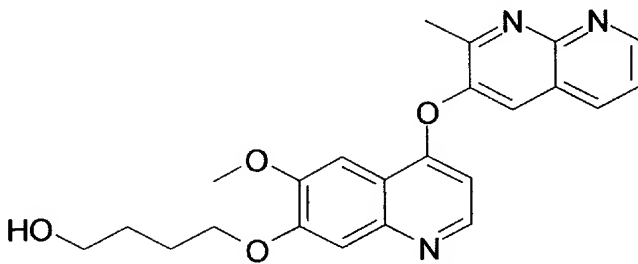
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 376		100	100	
r 377		100	93	
r 378		100	100	
r 379		100	100	
r 380		89	50	

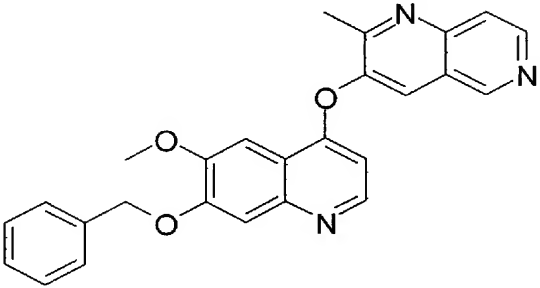
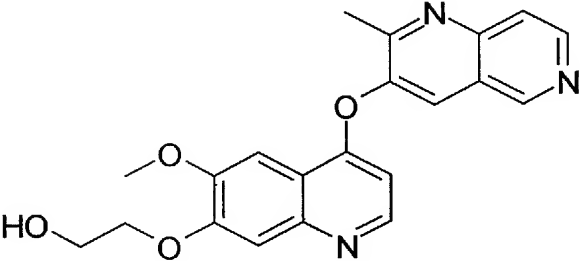
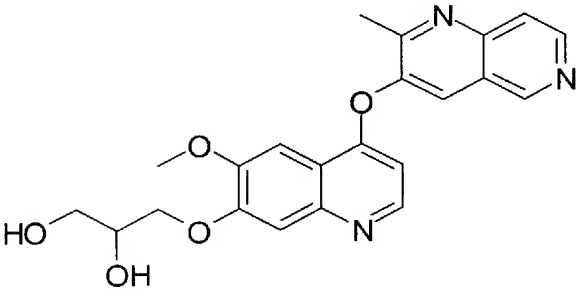
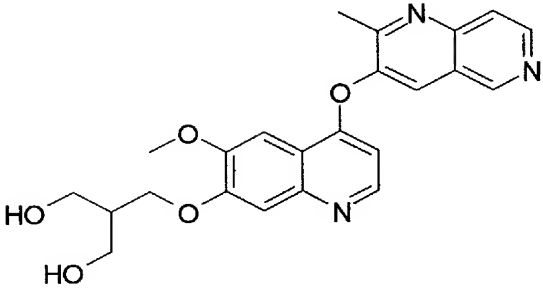
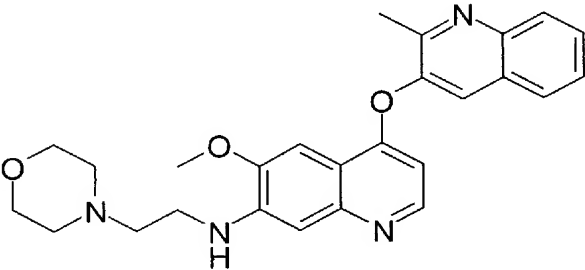
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 381		100	100	
r 382		100	100	
r 383		100	97	
r 384		100	100	
r 385		100	100	

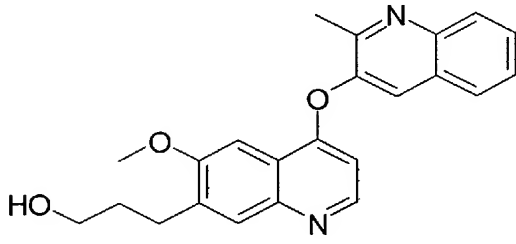
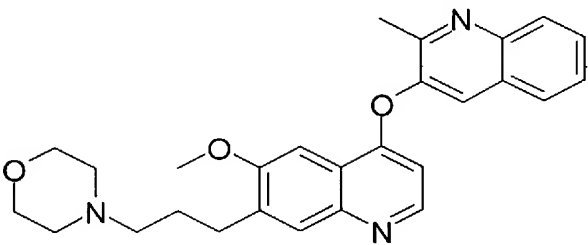
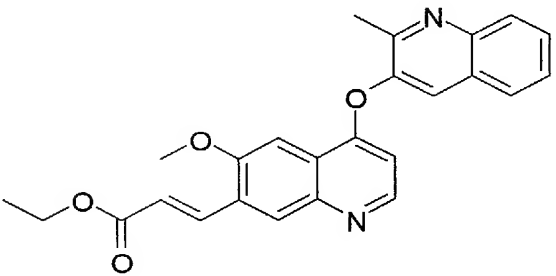
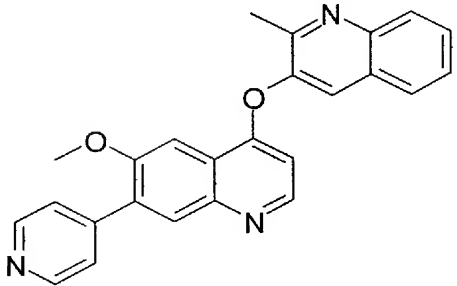
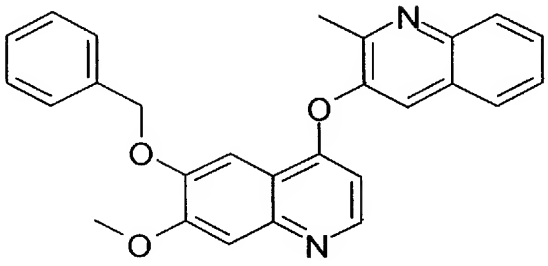
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 386			99	
r 387		100	99	
r 388		100	88	
r 389		100	100	
r 390		64	16	

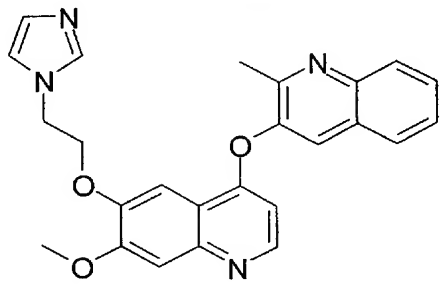
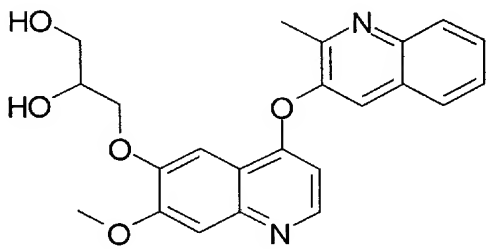
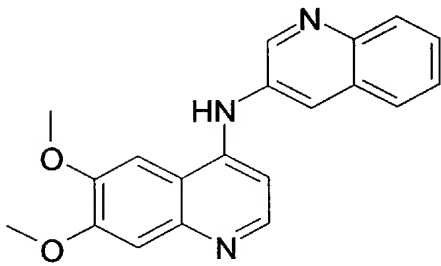
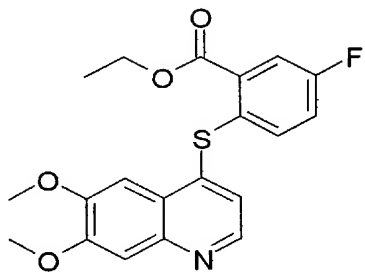
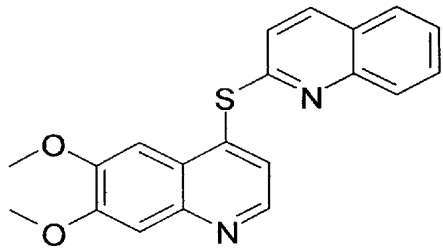
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 391		100	99	
r 392		100	93	
r 393			100	
r 394		100	83	
r 395		100	96	

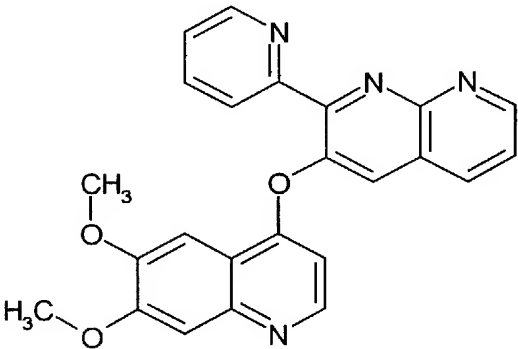
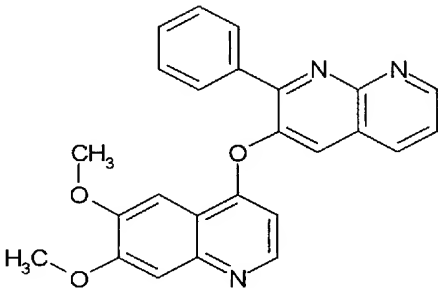
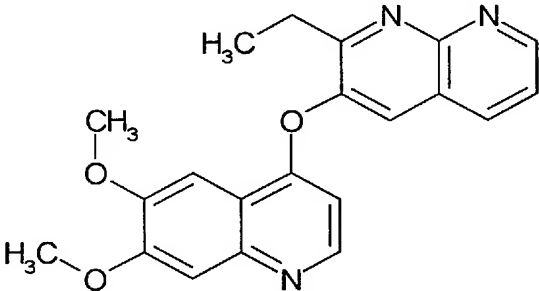
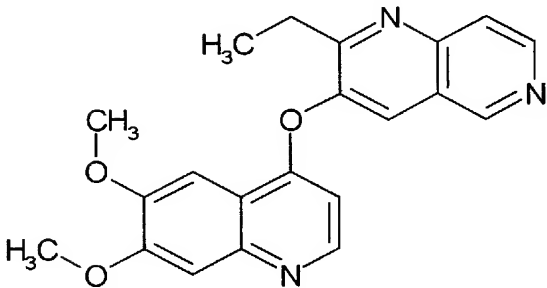
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 396			96	
r 397		100	71	
r 398		97	78	
r 399		100	99	
r 400		100	82	

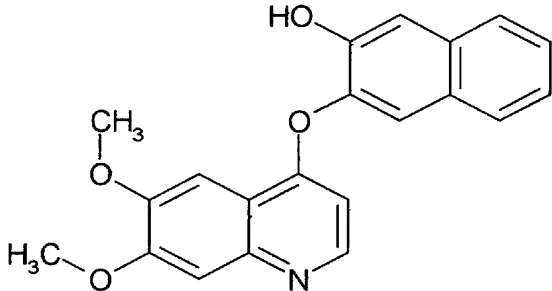
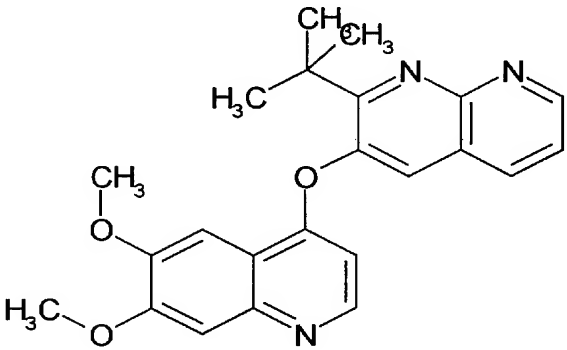
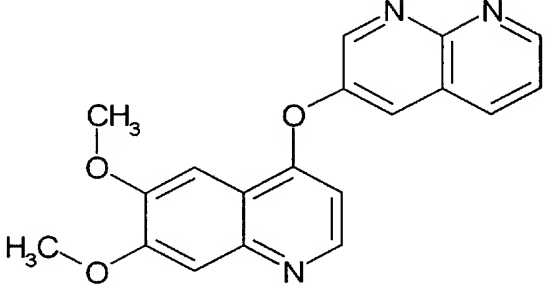
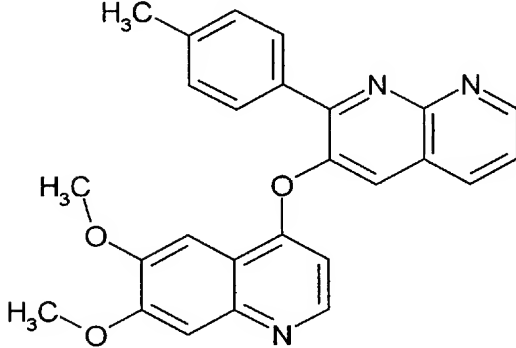
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 401		76	24	
r 402		100	90	
r 403		66	27	
r 404		72	29	
r 405		100	92	

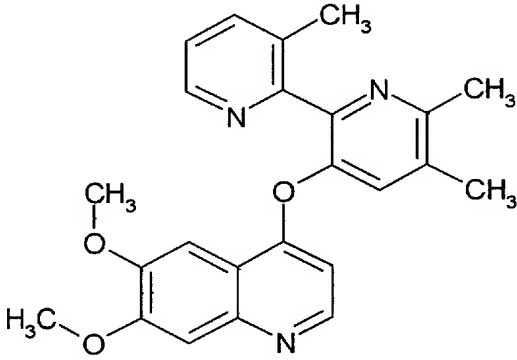
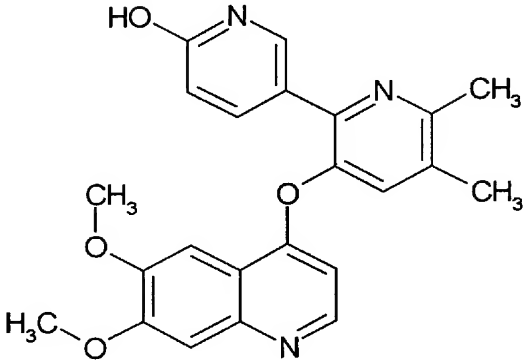
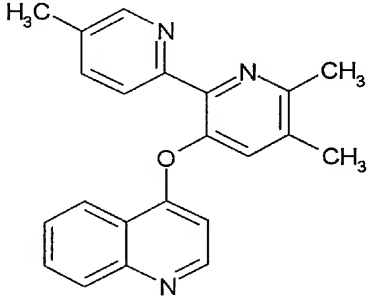
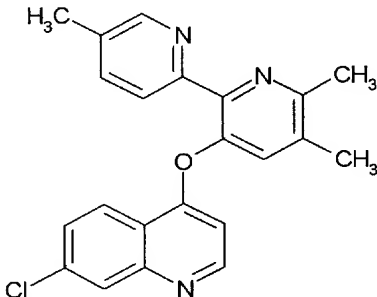
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 406		96	56	
r 407		97	71	
r 408		79	38	
r 409		88	41	
r 410		100	91	

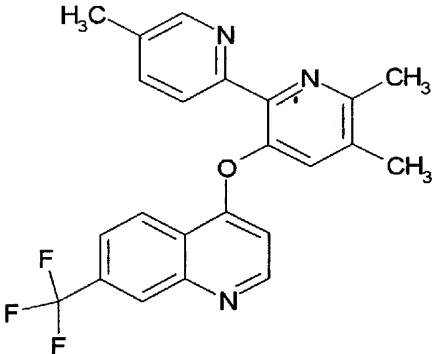
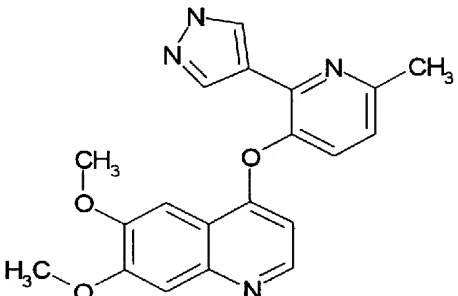
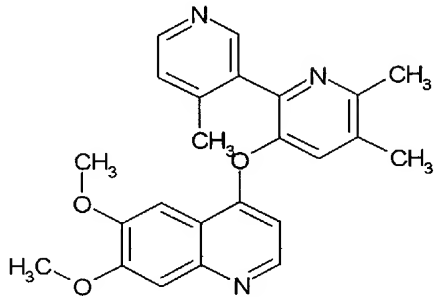
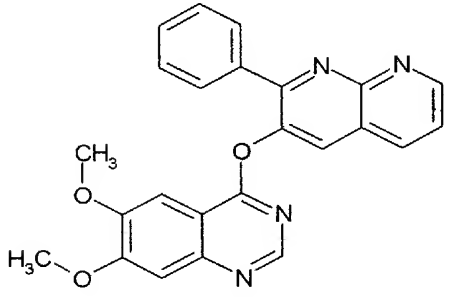
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 411		85	50	
r 412		99	77	
r 413		76	31	
r 414		100	82	
r 415		100	77	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 416		100	92	
r 417		100	98	
r 418		73	46	
r 419		67	7	
r 420		62	2	

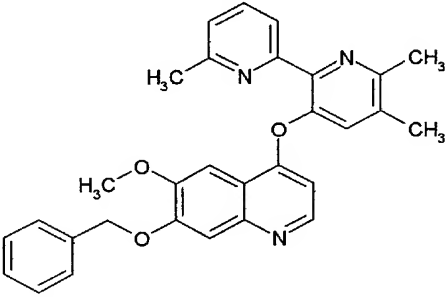
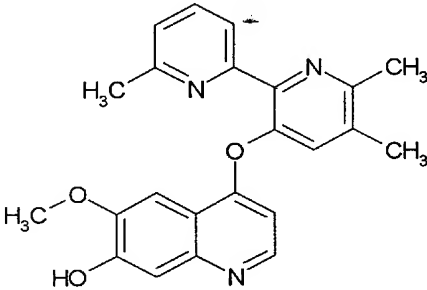
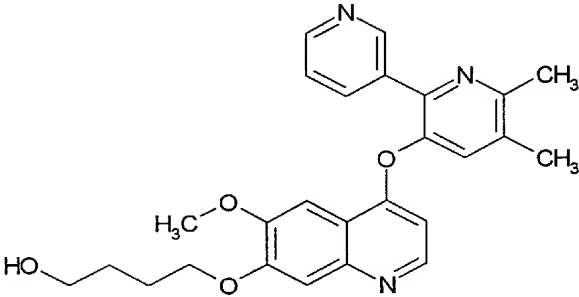
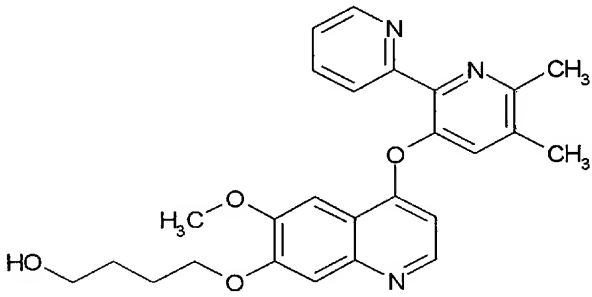
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 421		100	94	
r 422		100	100	
r 423		100	88	
r 424		79	28	

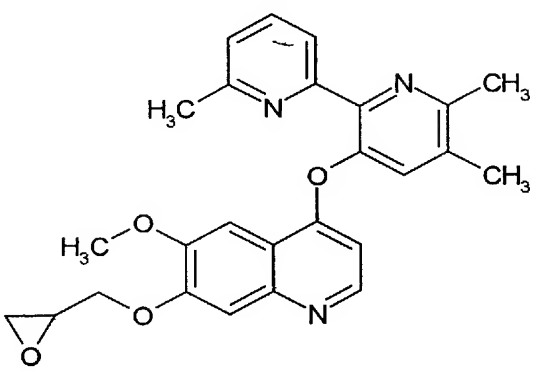
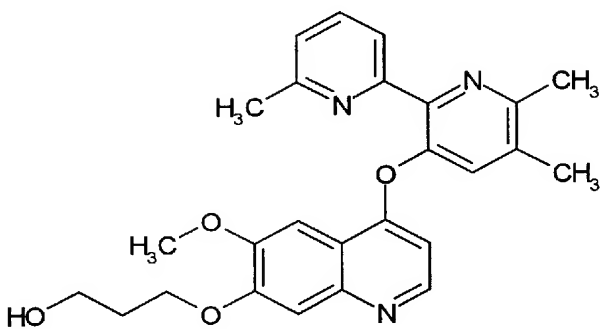
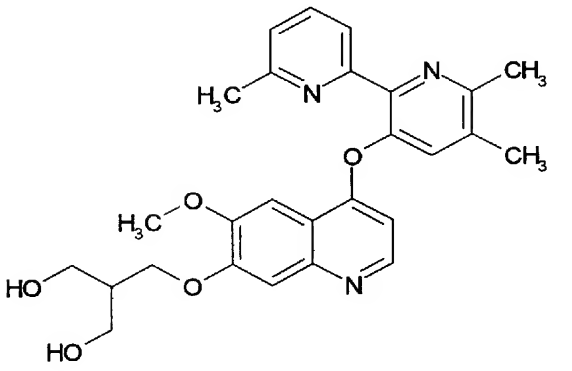
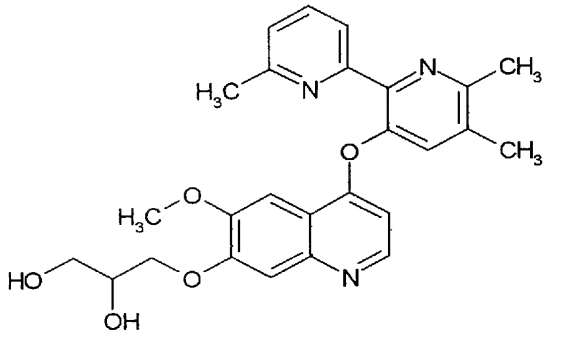
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 425		100	72	
r 426			100	
r 427		80	44	
r 428			67	

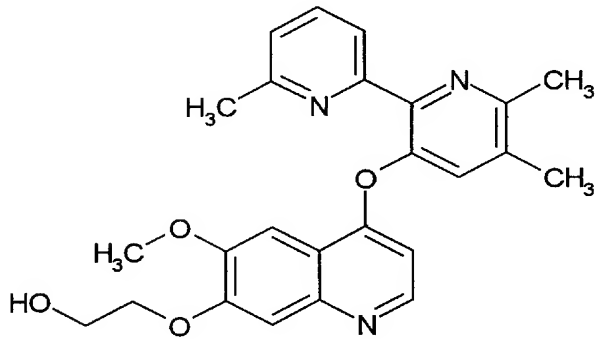
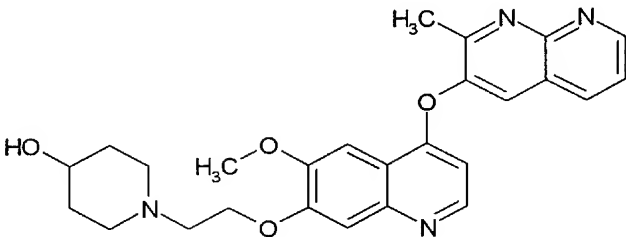
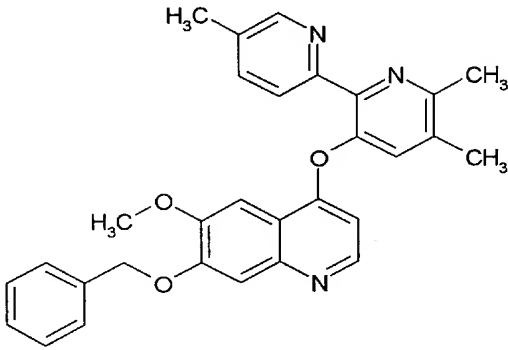
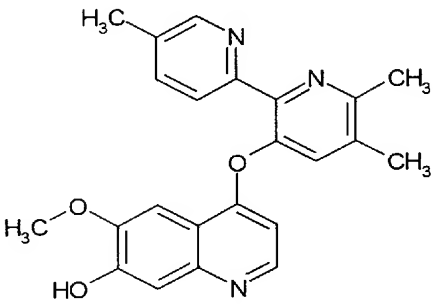
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 429		94	52	
r 430		78	19	
r 431		99	97	
r 432		100	99	

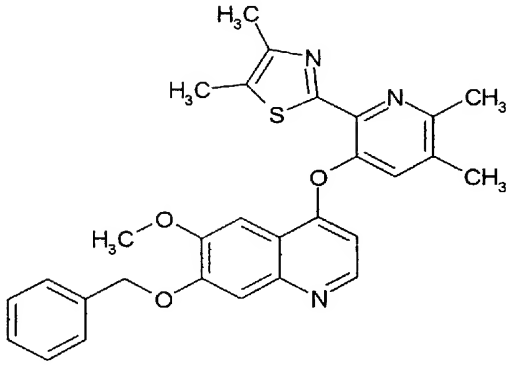
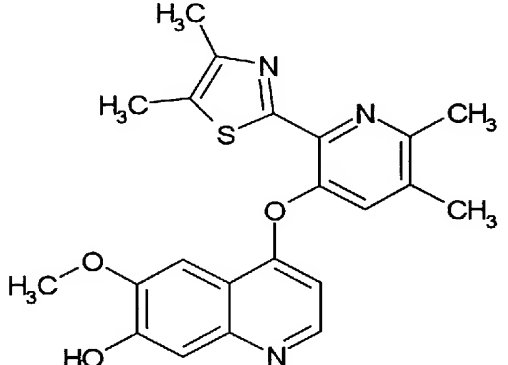
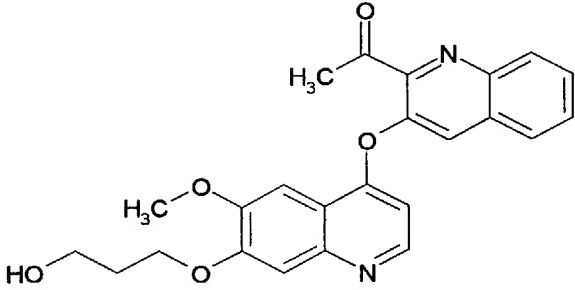
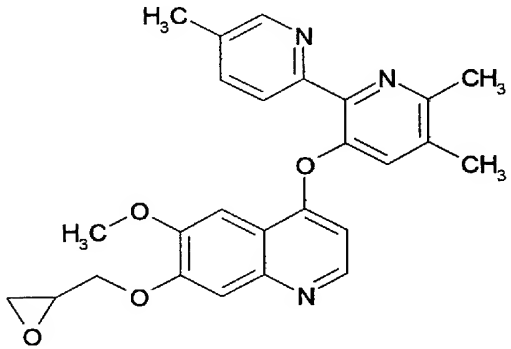
化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 433		100	91	
r 434		100	100	
r 435		79	29	
r 436		100	99	

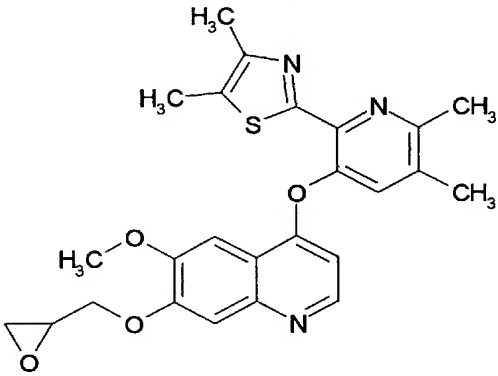
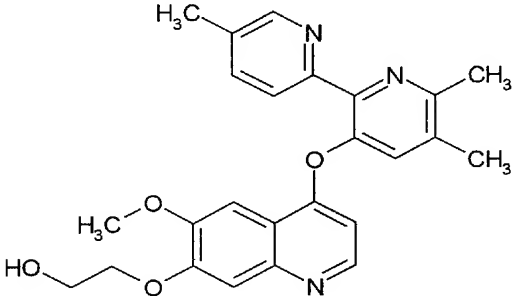
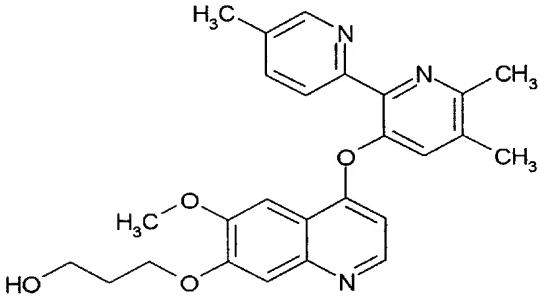
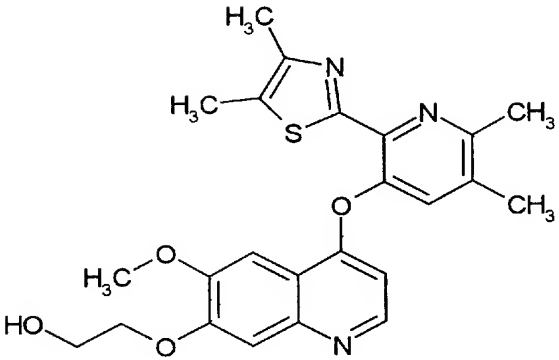
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 437		100	95	
r 438		100	99	
r 439		95	43	
r 440		100	100	
r 441		100	97	

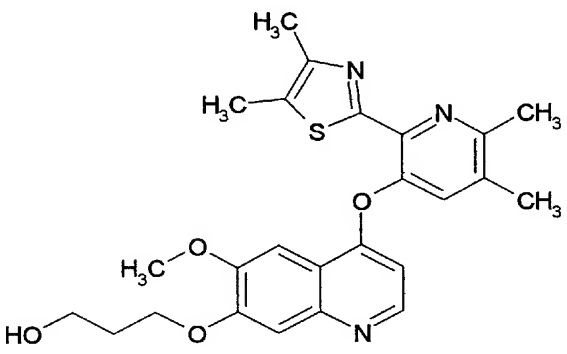
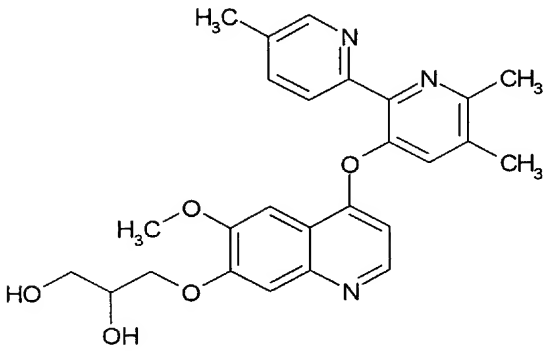
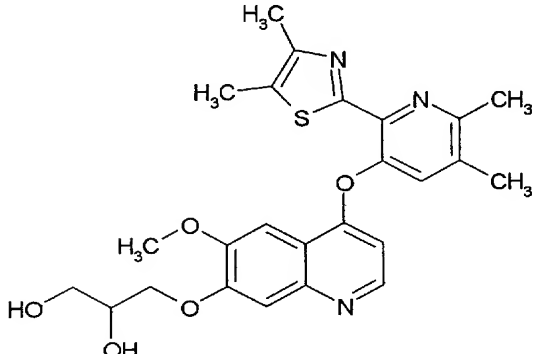
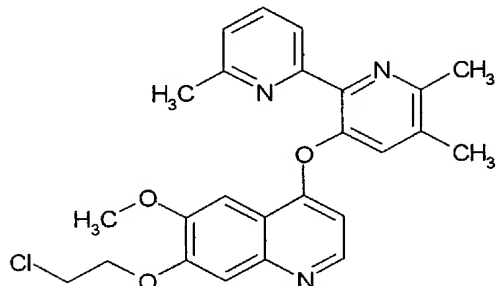
化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 442		100	70	
r 443		97	60	
r 444			100	
r 445			99	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 446		89	35	
r 447		100	94	
r 448		97	70	
r 449		98	74	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 450		100	94	
r 451		100	99	
r 452		99	67	
r 453		98	72	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 454		75	41	
r 455		99	76	
r 456		100	99	
r 457		100	97	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率 (%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 458		100	94	
r 459			98	
r 460			97	
r 461			82	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 462			99	
r 463		99	77	
r 464		100	97	
r 465		100	98	

化合物	分子構造	TGF β 阻害率(%)		
		10 μ M	3 μ M	1 μ M
r 466		100	99	
r 467			100	
r 468			99	
r 469			100	

【0507】

試験例 2： マウス一側尿管結紮（UUO）モデルを用いた抗線維化作用の測定

腎臓の線維化モデルである、マウス一側尿管結紮（unilateral ureteral obstruction, UUO）モデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物 r 384 を用いた。

7 週齢の雄性 BALB/c マウス（日本チャールズリバー株式会社より入手可能）を購入し、予備飼育の後、実験に供した。食餌および飲水に関してはそれぞれ、固形飼料 CE-2（日本クレア株式会社より入手可能）および滅菌水道水を自由摂取で与えた。

マウスをペントバルビタール麻酔下に開腹し、左腎の尿管を結紮した。その後、閉腹し、体重を指標に、ビヒクル投与群（n=7）と、被験化合物投与群（n=7）とに群分け

した。

被験化合物は、秤量後1 N H C l を一滴加えて溶解させた後、0.5%カルボキシメチルセルロース（溶媒）に懸濁させ、尿管結紮当日より、経口ゾンデを用いて一日2回強制経口投与（5、15、または50 mg/kg）した。ビビクル投与群には溶媒を同様に投与した。

【0508】

4日間投与した後、マウス左腎臓を摘出し、臓器線維化の指標であるヒドロキシプロリン量を以下の方法に従って測定した。

まず、腎臓断片を、6 N H C l 内に入れ、ホモジナイズした後、ヒートブロック上において、130℃、3時間加熱して、蛋白質を加水分解した。その後、該腎臓断片懸濁液に、適当量の4 N N a O Hを加えて中和した。これを遠心（1000 rpm、5分、室温）した後、その上清を腎臓抽出液として得た。次いで、この腎臓抽出液に、クロラミンT液、過塩素酸（Perchloric acid）溶液（31.5 mlの60%過塩素酸を蒸留水で100 mlに調整したもの）、および、p-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液（p-ジメチルアミノベンズアルデヒド20 gをメチルセルロースで100 mlに調整したもの）を加えて、これを60℃において20分反応させた後、557 nmの吸光度を測定した。測定データより、対照作製したヒドロキシプロリンの検量線に基づいて、ヒドロキシプロリン含量を求めた。さらに、このようにして求めたヒドロキシプロリン含有量をホモジナイズに供した腎臓重量に従って補正した。

【0509】

結果は表2に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群7匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、左腎尿管を結紮したマウス腎臓ではヒドロキシプロリン含有量が増加し、細胞外基質が腎臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、ヒドロキシプロリン含量が低下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

【0510】

表2：

投与群	ヒドロキシプロリン含有量 (mg/g)			
正常マウス	392.9	±	10.8	
UUO処置＋溶媒	549.4	±	15.2	###
UUO処置＋化合物 r 384 (5mg/kg)	514.4	±	20.8	
UUO処置＋化合物 r 384 (15mg/kg)	487.7	±	10.9	**
UUO処置＋化合物 r 384 (50mg/kg)	425.7	±	14.2	***

【表中、###は、正常マウス群に対してStudentのt検定において $p < 0.001$ であることを示し、**、***は、UUO処置＋溶媒群に対してStudentのt検定においてそれぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$ であることを示す】。

【0511】

試験例3：マウス一側尿管結紮（UUO）モデルを用いた抗線維化作用の測定

試験例2と同様のモデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物 r 320を用いた。

実験方法、および評価方法は、化合物投与方法が10日間の混餌であったこと、およびヒドロキシプロリン含有量の補正を腎臓抽出液中のタンパク量に変更したこと以外は、上記試験例2と同様に行った。

結果は表3に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群5匹の平均値±標準偏差を示す。

被験化合物投与群は、溶媒投与群と比較して、有意にヒドロキシプロリン含量が低下しており、この化合物が腎臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

【0512】

表3：

投与群	ヒドロキシプロリン含有量			
	(mg/g protein)			
正常マウス	6.7	±	1.26	
UUO処置＋溶媒	12.7	±	1.14	#
UUO処置＋化合物 r 320 (0.1%混餌)	9.44	±	0.53	*
UUO処置＋化合物 r 320 (0.3%混餌)	9.19	±	0.38	*

【表中、#は、正常マウス群に対してStudentの t 検定において $p < 0.05$ であることを示し、*は、UUO処置＋溶媒群に対してStudentの t 検定において $p < 0.05$ であることを示す】。

【0513】

試験例4：マウスDMN肝線維症モデルを用いた抗線維化作用の測定

肝臓の線維化モデルであるマウスDMN肝線維症モデルを用いて、本発明の関連化合物の抗線維化作用を評価した。被験化合物としては、実施例の化合物 r 384 を用いた。

6週齢の雄性BALB/cマウス（日本チャールズリバー株式会社より入手可能）を購入し、予備飼育の後、実験に供した。

体重を指標に、ビヒクル投与群（ $n = 6$ ）と、被験化合物投与群（ $n = 7$ ）とに群分けした後、生理食塩水で希釈したジメチルニトロソアミン（DMN）を 15 mg/kg になるように週3回、3週間腹腔内投与し、肝線維化を惹起させた。

被験化合物の投与は、DMN投与初日より行った。粉末飼料CE-2（日本クレア株式会社より入手可能）に、被験化合物は0.015、0.03、および0.06%になるように混和させたものを、食餌として各群のマウスに与えた。

21日後、エーテル麻酔下に開腹し、心臓より心採血を行い、肝線維化の指標である血中ヒアルロン酸をヒアルロン酸プレート（中外製薬株式会社）にて測定した。

【0514】

結果は表4に示されるとおりであった。なお、表中の値は、各群6匹の平均値±標準偏差を示す。

正常マウスと比較して、DMNを投与したマウス肝臓では血中ヒアルロン酸量が増加し、細胞外基質が肝臓内に蓄積していることが分かった。被験化合物投与群では、溶媒投与群と比較して血中ヒアルロン酸量が低下しており、この化合物が肝臓への細胞外基質の蓄積を抑制することが分かった。

【0515】

表4：

投与群	血中ヒアルロン酸量 (ng/ml)			
正常マウス	113.8	±	14.9	
DMN投与＋溶媒	326.4	±	47.1	##
DMN投与＋化合物 r 384 (0.015%混餌)	167.8	±	25.0	*
DMN投与＋化合物 r 384 (0.03%混餌)	108.5	±	9.0	**
DMN投与＋化合物 r 384 (0.06%混餌)	97.2	±	11.0	**

【表中、##は、正常マウス群に対してStudentの t 検定において $p < 0.01$ であることを示し、*、** は、UUO処置＋溶媒群に対してStudentの t 検定においてそれぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ であることを示す】。

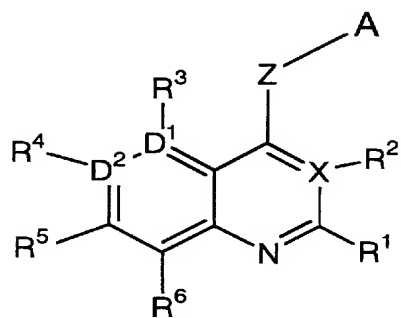
【書類名】 要約書

【要約】

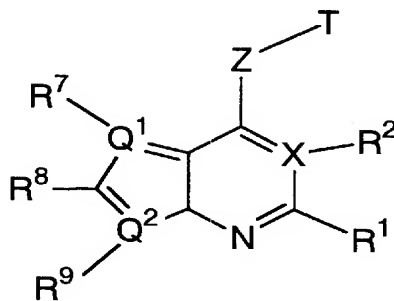
【課題】 本発明はTGFβ阻害作用を有する化合物の提供をその目的とする。

【解決手段】 本発明による化合物は式(I)もしくは式(II)の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物である。

【化1】



(I)



(II)

【選択図】 なし

【書類名】	手続補正書
【整理番号】	14650088
【提出日】	平成16年 3月 3日
【あて先】	特許庁長官殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2004- 45383
【補正をする者】	
【識別番号】	000253503
【氏名又は名称】	麒麟麦酒株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100075812
【弁理士】	
【氏名又は名称】	吉 武 賢 次
【手続補正1】	
【補正対象書類名】	特許願
【補正対象項目名】	発明者
【補正方法】	変更
【補正の内容】	
【発明者】	
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
【氏名】	清 水 清
【発明者】	
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
【氏名】	清 水 寿 通
【発明者】	
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
【氏名】	川 上 和 城
【発明者】	
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
【氏名】	名小路 昌 祥
【発明者】	
【住所又は居所】	群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
【氏名】	酒 井 輝 行
【その他】	誤記の理由は以下の通りです。出願書類を見直したところ、発明者の一人である「川上和城」が入力ミスにより「川上和成」で出願されている事が判明しました。上記の理由により発明者の氏名を訂正する次第です。

出願人履歴

0 0 0 2 5 3 5 0 3

19950614

住所変更

東京都中央区新川二丁目 1 0 番 1 号

麒麟麦酒株式会社